

Departamento de Farmacología y Pediatría

Facultad de Medicina

Universidad de Málaga

**EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN  
AURICULAR (FA) ATENDIDOS EN UNA CONSULTA  
MONOGRÁFICA**

**Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina**

**RAFAEL BRAVO MARQUÉS**


**Director de la tesis:**

**Dr. JOSE ANTONIO GONZÁLEZ CORREA**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Rafael Bravo Marqués

 <http://orcid.org/0000-0003-2697-2265>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer  
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de  
Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

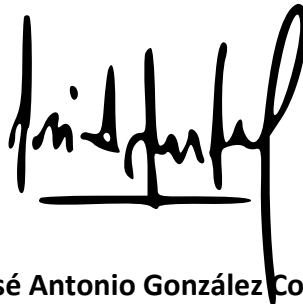
**D. JOSE ANTONIO GONZÁLEZ CORREA**

**Profesor Titular de Medicina del Departamento de Farmacología y Pediatría de la  
Universidad de Málaga hago constar que la tesis titulada**

**EVALUACIÓN DE RESULTADOS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR  
ATENDIDOS EN UNA CONSULTA MONOGRÁFICA**

**que presenta el doctorando RAFAEL BRAVO MARQUÉS, licenciado en Medicina, para  
optar al grado de doctor, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne los requisitos  
para su presentación, lectura y defensa.**

**Y para que así conste y en cumplimiento de las legislaciones vigentes, se firma la  
presente en Málaga a 9 de Enero de 2017.**



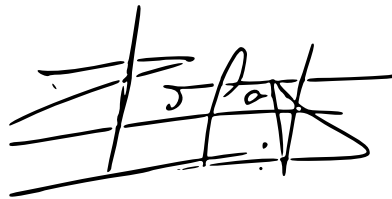
**Dr. José Antonio González Correa**

**D. JOSÉ PEDRO DE LA CRUZ CORTÉS**

**Catedrático del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga y Codirector del Proyecto de Investigación presentado por Don Rafael Bravo Marqués.**

**Informa que: en su opinión, el trabajo de investigación presentado por Don Rafael Bravo Marqués, realizado bajo la dirección del Dr. José Antonio González Correa, y Titulado: “Evaluación de resultados en pacientes con fibrilación auricular atendidos en una consulta monográfica”, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.**

**Y para que así conste y en cumplimiento de las legislaciones vigentes, se firma la presente en Málaga a 9 de Enero de 2017.**



**Dr. José Pedro de la Cruz Cortés**



A mis padres por su apoyo constante  
durante toda una vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Alejandro Isidoro Pérez Cabeza, Facultativo Especialista en el Área de Cardiología del Hospital Costa del Sol y responsable de la consulta de FA, por haberme dado la posibilidad de realizar con él este proyecto de investigación, por su docencia y ayuda constante. Sin él no sería posible este trabajo.

Al Dr. Pedro Antonio Chinchurreta Capote, Facultativo Especialista en el Área de Cardiología, codirector de este proyecto, por ser uno de los pilares de mi formación durante mi residencia y en la actualidad, por su ayuda y participación en este estudio y por su amistad.

Al Dr. José Antonio González Correa, profesor del departamento de Farmacología y Pediatría de la Facultad de Medicina de Málaga, por su disponibilidad, asesoramiento y dirección de este proyecto.

A todos los compañeros del Área de Cardiología del Hospital Costa del Sol por su docencia y amistad.

A mis compañeros de residencia, en especial a la Dra. Almudena Valle Alberca y el Dr. Álvaro Clemente Milán Pinilla por su apoyo durante este trabajo.

A Francisco Rivas Ruiz, Técnico de Apoyo a la Investigación de la Agencia Sanitaria Costa del Sol por su contribución en este estudio.

A mi hermano José Bravo Marqués por su colaboración y apoyo en este proyecto.

A mi familia y amigos.

## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	11
1.1	DEFINICIÓN.....	11
1.2	EPIDEMIOLOGÍA.....	11
1.3	CAUSAS Y DESENCADENANTES.....	12
1.4	HISTORIA NATURAL DE LA FA.....	21
1.4.1	Remodelado eléctrico.....	22
1.4.2	Remodelado contráctil.....	23
1.4.3	Remodelado estructural.....	24
1.4.4	Inflamación en la génesis y perpetuación de la FA. Papel del sistema renina angiotensina aldosterona.....	25
1.4.5	Mecanismo de trombogénesis de la FA.....	26
1.5	TIPOS DE FA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA.....	27
1.6	COMPLICACIONES, MECANISMOS DE PRODUCCIÓN Y MORBIMORTALIDAD ASODIACAS A LA FA.....	30
1.7	ESCALAS DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO.....	35
1.7.1	Escalas de riesgo tromboembólico.....	35
1.7.2	Escalas de riesgo hemorrágico.....	39
1.8	RIESGO/BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.....	40
1.9	ESTRATEGIA DE CONTROL DE RITMO FRENTE A CONTROL DE FRECUENCIA CARDIACA.....	41
1.9.1	¿Cuándo debemos intentar un control del ritmo?.....	42
1.9.2	¿Cuándo debemos intentar un control de la frecuencia cardiaca?.....	44
1.10	PREVENCIÓN DE FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS.....	45
1.10.1	Anticoagulación frente a antiagregación.....	45
1.10.2	Nuevos anticoagulantes orales/Anticoagulantes orales	

	directos.....	47
1.10.2.1	Farmacocinética y farmacodinámica.....	47
1.10.2.2	Anticoagulantes orales directos y ensayos clínicos.....	51
1.10.2.2.1	Dabigatran.....	51
1.10.2.2.2	Rivaroxaban.....	57
1.10.2.2.3	Apixaban.....	62
1.10.2.2.4	Edoxaban.....	70
1.11	VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ACOD.	
	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES DE USO.....	75
1.11.1	Ventaja de los ACOD.....	75
1.11.2	Desventaja de los ACOD. ....	77
1.12	RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE FA CON RESPECTO A LA PREVENCIÓN DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS.....	82
1.12.1	Guías europeas de cardiología.....	82
1.12.2	Guías americanas de FA.....	88
1.12.3	Guías NICE de FA.....	89
1.13	RETOS QUE PLANTEAN LOS ACOD.....	89
1.13.1	Coste-beneficio/efectividad de los ACOD.....	89
1.13.2	Educación sanitaria.....	94
1.13.3	Adherencia al tratamiento con ACOD.....	94
1.13.4	Monitorización ACOD.....	96
1.13.5	Atención de complicaciones tromboembólicas, cardiovasculares y hemorrágicas en urgencias.....	97
1.13.6	Posicionamiento del Ministerio de Sanidad y Consumo (informe de indicación de ACOD).....	102
1.13.7	Posicionamiento de la Junta de Andalucía	

(Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía [AETSA]).....	108
1.14 ESTADO ACTUAL DE LA ANTICOAGULACIÓN EN EUROPA Y EN ESPAÑA.....	110
1.15 UNIDADES DE FA (PROPUESTA DE NUEVOS MODELOS DE ATENCIÓN).....	114
1.15.1 Indicadores de calidad y seguridad para la atención a pacientes con ACO.....	114
1.15.2 Recomendaciones para mejorar la seguridad del paciente anticoagulado.....	116
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	119
2.1 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	119
2.2 PACIENTES Y MÉTODOS.....	121
2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	126
3. RESULTADOS.....	127
3.1 RESULTADOS DE LA CONSULTA DE CARDIOLOGÍA GENERAL (FASE 1).....	127
3.1.1 Características y actuación durante el episodio de urgencias.....	129
3.1.2 Características y actuación en la consulta de cardiología.....	131
3.1.3 Análisis univariado.....	133
3.1.4 Análisis de regresión logística.....	136
3.2 RESULTADOS DE LA CONSULTA MONOGRÁFICA DE FA (FASE 2).....	137
3.2.1 Características y actuación durante el episodio de urgencias.....	144
3.2.2 Características y actuación en la consulta de FA.....	146
3.2.3 Persistencia del tratamiento anticoagulante en el	

seguimiento.....	151
3.2.3.1 Suspensión de ACOD.....	152
3.2.3.2 Suspensión de AVK.....	153
3.2.4 Eventos en el seguimiento.....	154
3.2.5 Análisis de supervivencia.....	154
3.2.6 Análisis univariado.....	156
3.2.7 Análisis de regresión logística.....	160
3.3 COMPARACIÓN ENTRE CONSULTA DE CARDIOLOGÍA (FASE 1) Y CONSULTA DE FA (FASE 2) .....	161
4. DISCUSIÓN.....	167
5. CONCLUSIONES.....	182
6. BIBLIOGRAFÍA.....	183
7. ANEXOS.....	216

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 DEFINICIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la población. Por sus consecuencias, está muy presente en la práctica clínica diaria, tanto por el desarrollo de síntomas como por el deterioro en la capacidad funcional de los pacientes o la afectación de su calidad de vida. Sin embargo, la FA también aumenta la morbimortalidad sobre todo a expensas de los fenómenos tromboembólicos.

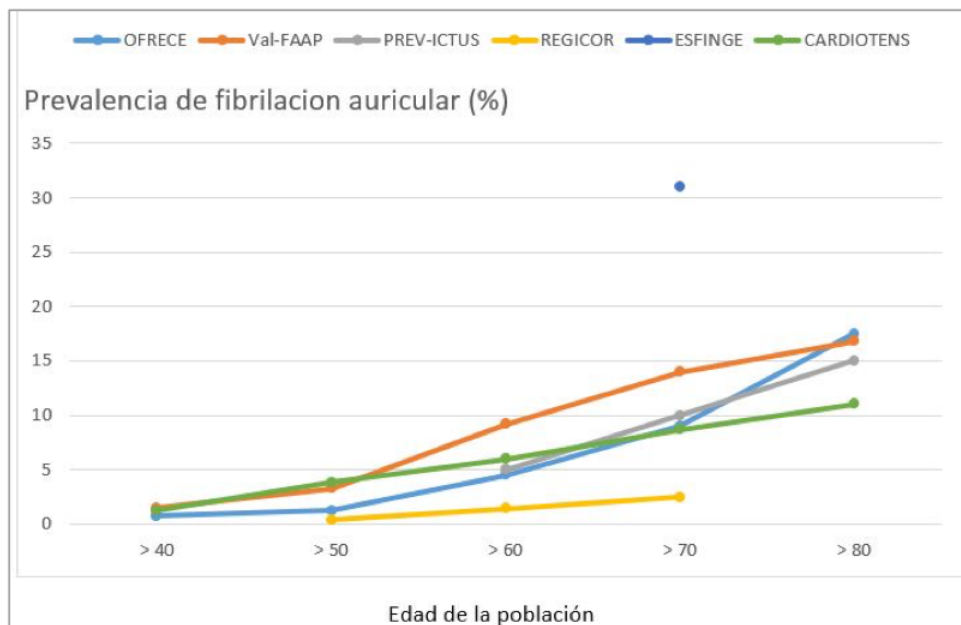
### 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de FA en la población general es del 1-2%<sup>1</sup>, lo que significa que hay alrededor de 6 millones de pacientes en la actualidad. También se calcula que este número se duplicará en los próximos 50 años a medida que la población envejezca.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la FA aumenta con la edad<sup>2,3</sup>, siendo mayor en hombres que mujeres en cualquier rango de edad. La prevalencia también es mayor en pacientes de raza blanca frente a los de raza negra en el mismo rango de edad. Este aumento con la edad ha producido un incremento de los ingresos hospitalarios por FA, tanto cuando la arritmia es la causa principal del ingreso, como cuando es un diagnóstico secundario<sup>4</sup>.

Los datos a nivel nacional dibujan un escenario similar a los de EE.UU. y otros países europeos. El estudio CARDIOTENS incluye pacientes que acudían a citas de atención primaria (AP) o cardiología y describió una prevalencia de FA “crónica” del 4,8%, que aumentaba con cada década de vida (desde 1% en menores de 50 años al 11,1% en sujetos de 80 o más años)<sup>5</sup>. El estudio OFRECE<sup>6</sup> analiza a sujetos mayores de 40 años atendidos a través de consulta de AP de forma aleatoria. El 4,9% de los sujetos estudiados sufrían FA (4,4% conocida y el 0,5% no conocida). Mostró prevalencia similares entre varones y mujeres y a partir de los 60 años, la prevalencia de FA se duplica con cada década de la vida. Si extrapolamos los datos del estudio OFRECE, se

puede estimar que, de los casi 24 millones de personas que componen la población española mayor de 40 años, 1 millón tendría FA y unos 100.000 de éstos estarían sin identificar. En la figura 1 se puede observar la prevalencia de FA en los distintos estudios a nivel nacional<sup>7</sup>.



**Figura 1.** Prevalencia aproximadas de FA en España recogidas en poblaciones distintas por los diferentes estudios publicados. Modificado de Pérez Villacastín.

### 1.3 CAUSAS Y DESENCADENANTES

Todas las arritmias necesitan un trigger para iniciarse y un sustrato favorable para mantenerse. En el caso de la FA, el mecanismo inicial más aceptado es la actividad focal de células presentes en las venas pulmonares. La conducción desigual en los miocardiocitos auriculares, que da lugar a múltiples frentes de onda que colisionan, se bloquean o fusionan, originando otros nuevos, a modo de múltiples rotores, determina el sustrato para que la FA se mantenga.

La FA puede ocurrir sin cardiopatía estructural subyacente, aunque existen diversos factores que se asocian a la aparición de FA.



## **1. Formas familiares**

Existen formas familiares en las que se ha encontrado una base genética. Brugada describió por primera vez un locus de FA familiar, correspondiente al cromosoma 10 (10q22-24)<sup>8</sup>. Desde entonces, se han identificado mutaciones en canales de sodio y potasio, en proteínas de las uniones gap, así como en el péptido auricular natriurético. En un estudio en Islandia se encontró que familiares de primer grado de pacientes con FA tenían casi el doble de riesgo de desarrollar la arritmia, y que este riesgo era todavía mayor en los casos en que la FA había aparecido a edad temprana<sup>9</sup>.

## **2. Hipertensión arterial (HTA) y cardiopatía hipertensiva**

La HTA supone una asociación frecuente en pacientes con FA, siendo la tasa de FA hasta 1,42 veces más frecuente en pacientes con historia de HTA<sup>10</sup>.

## **3. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)**

Hay una asociación demostrada entre SAHS y FA como se ha desarrollado en varios estudios. En el estudio de Kanagala se analizó la recurrencia de FA en pacientes referidos para cardioversión eléctrica (CVE). En los pacientes con SAHS no tratado o tratado de forma inadecuada, la recurrencia al año fue del 82%, frente al 42% en los pacientes con SAHS con tratamiento óptimo<sup>11</sup>. Posteriormente, en un metanálisis se analizó la relación entre SAHS y recurrencia de FA tras ablación de venas pulmonares en los que se objetivó que los pacientes con SAHS tiene un 25% más riesgo de recurrencia que los que no lo padecen<sup>12</sup>.

#### **4. Diabetes mellitus (DM)**

En la población del estudio de Framingham se intentó identificar los factores de riesgo independientes del desarrollo de FA, encontrándose una asociación significativa con la presencia de DM en ambos sexos<sup>13</sup>.

#### **5. Insuficiencia cardiaca (IC)**

La prevalencia de FA en pacientes con disfunción sistólica depende de la gravedad de ésta, desde un 4% en pacientes en clase funcional I hasta un 40-50% en pacientes en clase funcional IV de la NYHA. También existe relación entre disfunción diastólica y desarrollo de FA. En el estudio Framingham se analizó la relación entre FA e IC. Se asociaron a peor pronóstico por aumento de la mortalidad tanto el desarrollo de FA sobre IC preexistente como el desarrollo de IC en pacientes con FA previa<sup>14</sup>. En un subanálisis del estudio CHARM se analizaron el riesgo de presentar eventos cardiovasculares y su relación con la presencia de FA. Se encontró que tener historia de FA predice un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inicial<sup>15</sup>.

#### **6. Cardiopatía valvular**

La cardiopatía valvular reumática es la que se asocia con mayor frecuencia al desarrollo de FA. En el estudio de Diker, se encontró que cuando la válvula afectada es la mitral, alcanza el 29% en caso de estenosis aislada, 52% en caso de doble lesión e incluso el 70% cuando se asocian doble lesión mitral e insuficiencia tricuspídea. Se encontró además que los parámetros más importantes que predecían el desarrollo de FA eran el diámetro de la aurícula izquierda (AI) y la edad<sup>16</sup>.

La incidencia de FA en pacientes con prolapso valvular mitral difiere respecto a si presenta o no insuficiencia mitral, siendo la insuficiencia mitral moderada a severa el

único factores predictor independiente de aparición de arritmias auriculares en pacientes con prolapso mitral.

## **7. Cardiopatía isquémica**

La incidencia de FA en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable es baja. En el registro CASS se objetiva que estos pacientes presentan una menor supervivencia<sup>17</sup>. Se sugiere que la ausencia de los ramos auriculares en la angiografía es más frecuente en pacientes con historia previa de FA, por lo que la isquemia crónica auricular podría contribuir al desarrollo de la arritmia.

En pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), la incidencia de FA es mayor, apareciendo en el 3-10% de los casos según distintos estudios. Independientemente de si la FA aparece o no como consecuencia de una complicación postinfarto, el pronóstico de los pacientes con FA es peor en términos de morbimortalidad durante el ingreso, a los 30 días y al año<sup>18</sup>.

## **8. Miocardiopatía hipertrófica (MCH)**

La FA es la arritmia más frecuente en pacientes con MCH. Los factores predisponentes son el aumento del tamaño y de la presión de la AI, causado por disfunción diastólica, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, e insuficiencia mitral. La incidencia de FA en estos pacientes es mayor que en la población general. Se estima que un 5% de los pacientes ya la tiene al diagnóstico de la enfermedad y un 10% la desarrolla en los 5 años siguientes.

Con frecuencia los episodios de FA suponen un deterioro clínico de los pacientes, con aumento de su disnea habitual y disminución de la capacidad de ejercicio. El empeoramiento sintomático afecta el 74% de pacientes y es transitorio en hasta el 93% de los casos<sup>19</sup>.

La mortalidad anual de los pacientes con MCH y FA es del 3%, frente al 1% de aquellos que se encuentran en ritmo sinusal (RS). La diferencia a la mortalidad se debe

al desarrollo de IC e ictus (incidencia de ictus en población con FA asciende a 21% frente al 2,6% de aquellos en RS)<sup>20</sup>.

Se recomienda la monitorización electrocardiográfica cada 6-12 meses en pacientes con MCH y AI mayor a 45mm por alto riesgo de aparición de FA y ACV<sup>21</sup>.

## **9. Cardiopatías congénitas**

Los progresos en el tratamiento médico, quirúrgico e intervencionista de las cardiopatías congénitas han aumentado la supervivencia de los pacientes, de modo que cada vez son más los que alcanzan la edad adulta. El aumento de la esperanza de vida lleva implícito la aparición de otras complicaciones o morbilidades, entre ellas las arritmias. Se calcula que la prevalencia global de FA en pacientes con cardiopatía congénita alcanza el 15%.

De entre todas las cardiopatías congénitas y en relación con el desarrollo de taquiarritmias auriculares, cabe destacar la comunicación interauricular, la anomalía de Ebstein y la cirugía de Fontan previa<sup>22</sup>.

## **10. Cirugía cardíaca y procedimientos intervencionistas**

El desarrollo de FA en el postoperatorio de cirugías cardíacas prolonga la estancia hospitalaria y aumenta la morbimortalidad de los pacientes. Ocurre hacia el segundo o tercer día de la intervención en un 10-65% de los pacientes<sup>23</sup>, prevalencia variable según el tipo de cirugía. En el caso de cirugía valvular, desarrolla FA un 37-50% de los pacientes, en caso de revascularización coronaria (CABG) aislada, 15-40%. Asciende al 60% en caso de CABG y reemplazo valvular, mientras que en el trasplante cardíaco ocurre sólo en el 11-24%.

Se han identificado factores predisponentes preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios. Entre los primeros se encuentra la edad avanzada, la hipertensión arterial, el sexo masculino, la historia previa de arritmias auriculares y existencia de presiones de llenado elevadas (presión telediastólica del ventrículo izquierdo). En

cuanto a los factores intraoperatorios, algunos autores han sugerido el tiempo de isquemia prolongado, así como la técnica de canulación empleada. Estudios observacionales y ensayos aleatorizados han encontrado menor tasa de FA tras cirugía de revascularización sin circulación extracorpórea frente a la técnica de revascularización convencional. Entre los factores postoperatorios, el más destacable es el compromiso respiratorio, ya sea por patología pulmonar previa, ya sea por una neumonía o por necesidad de ventilación mecánica prolongada.

En un reciente estudio publicado en pacientes que desarrollan FA durante el postoperatorio de cirugía cardíaca, no hubo diferencias en días de hospitalización, complicaciones o tasa de FA a los 60 días en control de ritmo vs control de frecuencia cardíaca<sup>24</sup>.

La implantación de válvulas aórticas transcáteter (TAVI) se ha expandido rápidamente. Hasta un 31,9% de los pacientes a los que se les realiza implante de TAVI desarrollan FA, por regla general al segundo día del procedimiento. Es más frecuentes en aquellos con dilatación de AI y abordaje transapical<sup>25</sup>.

## **11. Cirugía no cardíaca**

De entre las cirugías no cardíacas, la cirugía torácica es la que presenta mayor incidencia de FA en el postoperatorio. En algunas series de cirugía torácica la FA aparece en hasta el 22% de los pacientes sometidos a resección pulmonar o esofágica. Se ha asociado a mayor estancia hospitalaria y mayor tasa de ictus independientemente de si la técnica es mínimamente invasiva (videotoracoscopia) o cirugía convencional (toracotomía abierta). Los factores predictores de FA en estos pacientes son la edad avanzada, el sexo masculino y niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) elevados<sup>26</sup>.

## 12. Arritmias supraventriculares

Existe asociación entre los distintos tipos de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) y la aparición de FA. Distintos estudios demuestran que tras la realización de un estudio electrofisiológico en pacientes diagnosticados de TPSV la proporción de pacientes en los que se documentó algún episodio de FA en Holter de electrocardiograma (ECG) fue del 6% al mes, 12% en los primeros 12 meses y 19% de forma global, sin encontrar relación con el tipo de TPSV<sup>27</sup>.

No se conocen con exactitud los mecanismos responsables entre la relación de vía accesorio y el desarrollo de FA a pesar de que se han encontrado diferencias en pacientes con y sin FA en las propiedades electrofisiológicas de las células auriculares. Aún así, la prevalencia de FA en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) alcanza el 10-30%, dependiendo de las series, y es mucho mayor que en la población general.

La presencia de FA en pacientes con WPW es importante ante la posibilidad de que el ritmo caótico de las aurículas se transmita a los ventrículos a través de la vía accesorio, degenerando en fibrilación ventricular (FV) y muerte súbita. Es cierto que la mayoría de los casos de FV en estos pacientes es consecuencia de la respuesta ventricular rápida durante un episodio de FA. Sin embargo, la proporción en que la FA con conducción rápida al ventrículo a través de la vía degenera en FV es desconocida. Además, distintas series muestran una incidencia de muerte súbita relativamente baja (0,15-0,39% en un seguimiento de 3 a 10 años). Se han señalado algunos marcadores para identificar a pacientes con mayor riesgo de presentar muerte súbita<sup>28</sup>: FA (espontánea o inducida) conducida con preexcitación y con intervalos RR menores de 250 ms, historia de palpitaciones, vías accesorias múltiples y anomalía de Ebstein. La ablación de vía accesorio en pacientes con WPW reduce las recurrencias de FA en el 91% de los casos<sup>29</sup>.

### **13. Sistema nervioso autónomo (SNA)**

Las propiedades electrofisiológicas de las células auriculares están moduladas por el SNA<sup>30</sup>. El aumento del tono simpático favorece el automatismo anormal y la actividad desencadenada, mientras que el tono vagal tiende a favorecer macrorreentradas. Por tanto, tanto el sistema nervioso simpático (SNS) como el parasimpático (SNP) están implicados en el inicio y/o perpetuación de la FA.

El aumento del tono simpático ocurre en la FA con cardiopatía estructural, mientras que en la FA sin cardiopatía predomina el tono vagal (más frecuente en adultos jóvenes, predominantemente varones, deportistas, en los que se observa un patrón electrocardiográfico característico en el que se alternan flutter común y FA).

### **14. Insuficiencia renal crónica (IRC)**

Los pacientes con insuficiencia renal (IR) tienen más riesgo de FA, mayor cuanto menor tasa de filtrado glomerular (FG), prácticamente triplicándose la incidencia en la IRC estadio 4 con respecto a personas sin IR<sup>31</sup>. También la presencia de micro o macroalbuminuria se asocia a mayor riesgo de FA. Además el efecto de ambos parámetros es acumulativo, por lo que los pacientes con IR de grado 4 y macroalbuminuria presentan el mayor riesgo de desarrollar FA independiente de la coexistencia de otros factores.

### **15. Fármacos**

Existen muchos fármacos que se han puesto en relación con la aparición de FA. Entre los más usados, en pacientes con arritmias supraventriculares, la adenosina<sup>32</sup>, que induce FA en el 12% de aquellos con TPSV en los que se administra siendo el mecanismo iniciador una secuencia ciclo largo-ciclo corto tras una extrasístole auricular.

## 16. Alcohol

El consumo excesivo puntual de alcohol se ha asociado a la aparición de FA paroxística. El cuadro típico lo representan personas que durante días festivos ingieren una cantidad mayor de la habitual de alcohol. Debido al contexto en que se produce, se ha dado el nombre de “síndrome de los días festivos” o “síndrome del corazón de fin de semana”<sup>33</sup>.

También el consumo elevado crónico de alcohol se ha asociado con mayor incidencia de FA en hombres.

## 17. Cafeína

La cafeína, a las concentraciones en que se consume habitualmente (200-300 mg/día), actúa como antagonista competitivo no selectivo de los receptores de adenosina A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub>. Algunos estudios han mostrado mínimos efectos en el ECG de superficie, y variación en los periodos refractarios de las células auriculares, ventriculares y nodales. Sin embargo, no se ha podido demostrar que estos cambios se traduzcan en mayor tasa de arritmias, por lo que esta relación es hoy en día dudosa, aunque pueda haber casos especialmente susceptibles.

## 18. Disfunción tiroidea

La disfunción tiroidea, especialmente el hipertiroidismo está asociado a la FA. El control adecuado de la enfermedad tiroidea con frecuencia es suficiente para controlar los episodios arrítmicos. En la actualidad es una causa poco frecuente de FA. El hipertiroidismo se identifica en el 2% de los pacientes con FA de novo, por lo que se recomienda la determinación de hormonas tiroideas en esta situación.



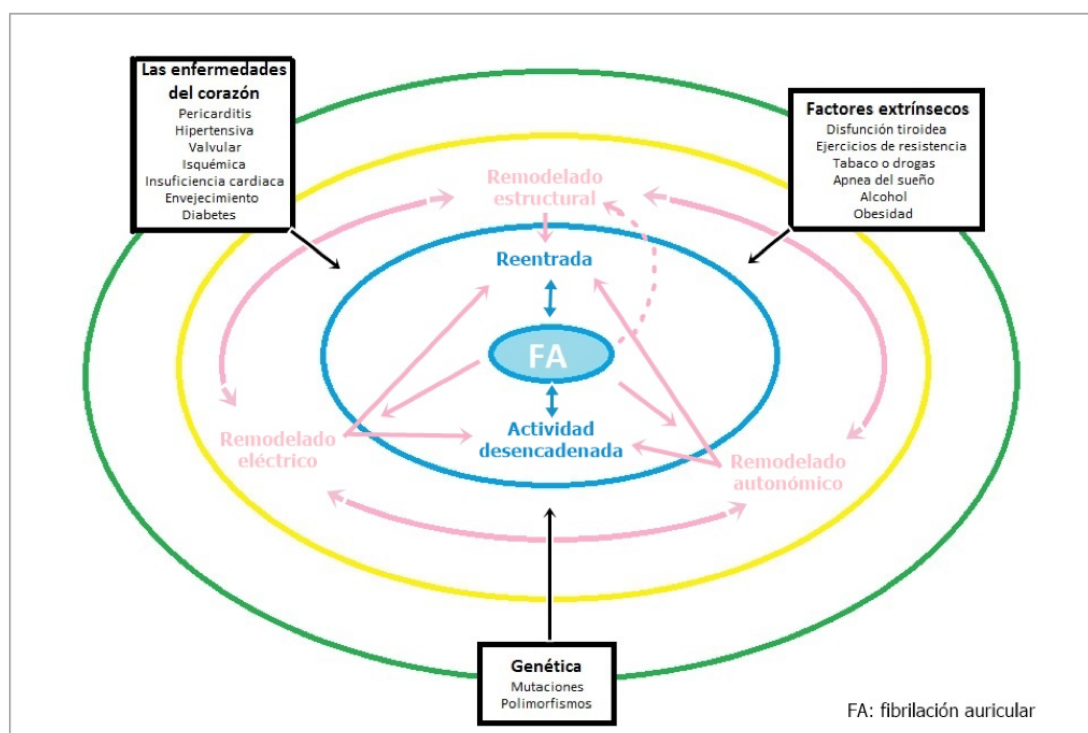
## 19. Ejercicio físico

La práctica de ejercicio físico de resistencia a largo plazo aumenta por 5 el riesgo de sufrir episodios de FA o flutter auricular. En el estudio REGICOR, tras un seguimiento de 10 años, se observó en individuos que participaron en la maratón de Barcelona una incidencia de FA del 0,43/100, frente a un grupo control de sujetos sanos sedentarios, que tuvo una incidencia de 0,11/100. Este hallazgo no se limita a las prácticas deportivas, sino también a la actividad física vigorosa asociada a actividades ocupacionales<sup>34</sup>.

### 1.4 HISTORIA NATURAL DE LA FA

La FA tiene una naturaleza progresiva hacia su perpetuación. Existen cambios en la función y estructura de la aurícula que explican el desarrollo de un sustrato arritmogénico.

Todo los condicionantes comentados anteriormente interaccionan en varios niveles con los procesos de remodelados (comentados más adelante), con factores genéticos y electrofisiológicos, dando lugar a la aparición de FA (figura 2).



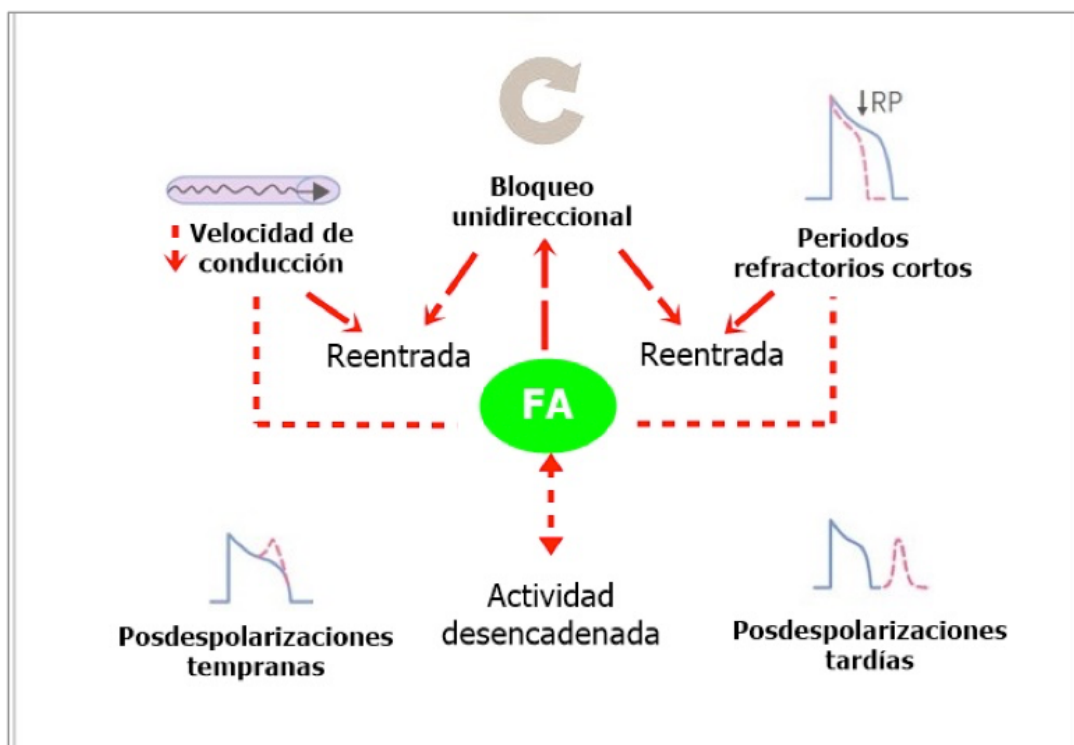
**Figura 2.** Los mecanismos que determinan la presencia de FA pueden estratificarse en 3 niveles: factores etiológicos (en verde), que comienzan el proceso de remodelado (en amarillo y rojo), definido como cambios en la estructural y función de la aurícula que favorecen la presencia de arritmias. El remodelado y la base genética pueden favorecer los mecanismos de reentrada o

Los factores electrofisiológicos implicados en la FA son principalmente el remodelado eléctrico, remodelado contractil y remodelado estructural.

#### 1.4.1 Remodelado eléctrico.

En 1995, a partir de estudios en animales, se introdujo la idea de que la taquicardia produce un remodelado eléctrico que facilita la perpetuación de la FA. Surgió el concepto de que la **“fibrilación auricular provoca fibrilación auricular”**. En 1997 se demostró este fenómeno en humanos.

La susceptibilidad a iniciar una FA se explicó por un acortamiento del potencial de acción y del periodo refractario auricular, así como por la pérdida de la adaptación a la frecuencia del periodo refractario y del potencial de acción. Esto permite que pequeñas regiones con bloqueo de conducción intraauricular puedan servir como sustrato para el inicio de reentradas y que distintos frentes de onda puedan coexistir en la aurícula, lo que favorece la persistencia de la FA. Hay un aumento de la dispersión del periodo refractario en la aurícula que favorece el inicio y mantenimiento de la FA (figura 3).



**Figura 3.** Mecanismos básicos de génesis de las arritmias auriculares. Modificado de Camm AJ et

Estas alteraciones se deben a la reducción en la corriente de los canales de calcio tipo L y las corrientes de salida transitorias ( $I_{to}$ ). La recuperación desde la inactivación de la corriente  $ICa-L$  está enlentecida, lo que contribuye a una entrada reducida de calcio a la célula a frecuencias elevadas.

La reducción de la velocidad de conducción en la aurícula suele ser un proceso difuso, presumiblemente causado por fibrosis (asociada a la edad o condiciones como la IC y la hipertensión), pero también puede ser un proceso local, localizado críticamente en vías de conducción preferente, como el haz de Bachmann o banda interauricular anterior<sup>35</sup>.

Se ha comprobado que incluso después de periodos prolongados de tiempo en FA (de meses a años) el remodelado eléctrico puede ser completamente reversible. El periodo refractario auricular suele normalizarse en unos días tras la cardioversión. Sin embargo, la vulnerabilidad a la recaída en FA tras una cardioversión puede persistir semanas después de la inversión del remodelado eléctrico.

Los antiarrítmicos, que corrigen los cambios producidos en el potencial de acción por el remodelado eléctrico, suelen ser eficaces para conseguir una cardioversión farmacológica en la FA de inicio reciente. Sin embargo, su eficacia se reduce sustancialmente en la FA persistente y son ineficaces en la FA permanente. Por ello, se piensa que el remodelado eléctrico no es suficiente para explicar la naturaleza progresiva de la FA.

#### **1.4.2 Remodelado contráctil**

El aturdimiento auricular ocurre con cualquier tipo de cardioversión, eléctrica, farmacológica e incluso espontánea. Este fenómeno juega un papel clave en la incidencia de eventos tromboembólicos tras una CVE. Se ha demostrado con estudios transesofágicos la presencia de novo de trombos auriculares tras la cardioversión. También contribuye al retraso en la recuperación de la capacidad funcional tras una cardioversión. Por tanto, tras una cardioversión existe una disfunción de la función contráctil auricular que se correlaciona con la duración de la FA. Este fenómeno fue

descrito en 1965 al documentar la ausencia de onda A en las curvas de presión de la aurícula izquierda inmediatamente tras la cardioversión<sup>36</sup>. Mientras que la disfunción contráctil auricular tras periodos cortos de FA paroxística parece ser el resultado de cambios en el metabolismo celular, la FA prolongada produce cambios adicionales que causan una disfunción contráctil más persistente. Sin embargo, debe de haber mecanismos adicionales, puesto que la recuperación de la contractilidad auricular en muchas ocasiones se produce de forma más tardía a la recuperación del remodelado eléctrico (como el estrés oxidativo, la reducción en la fosforilación de proteínas miofibrilares y la reducción en la salida de calcio desde el retículo sarcoplásmico).

#### **1.4.3 Remodelado estructural**

La FA causa alteraciones en la ultraestructura de los miocitos auriculares similares a las producidas en los miocitos ventriculares sometidos a una isquemia crónica (hibernación).

Estos cambios estructurales causados por la FA no se pueden atribuir a un proceso degenerativo, puesto que están ausentes signos de cambios irreversibles hacia la muerte celular, así como los marcadores de apoptosis. Se consideran que son consecuencia de la sobrecarga crónica de calcio y el estrés metabólico.

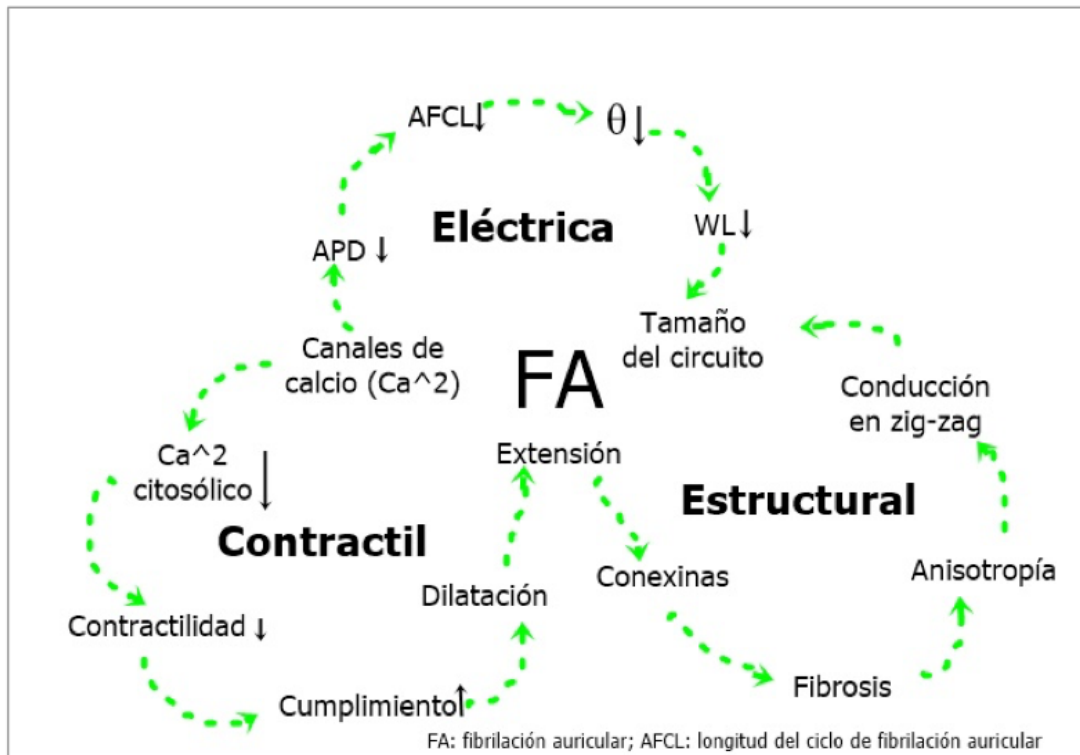
Existen distintos interrogantes sobre la fibrosis auricular que aparece en pacientes con FA:

1. No está claro si la fibrosis está causada por la cardiopatía de base o la FA per se.
2. No está claro si existe una relación cuantitativa o cualitativa entre la fibrosis auricular y los trastornos de la conducción auricular.
3. Se desconoce hasta qué punto la fibrosis auricular es un factor causal de la FA en humanos.

Distintos fármacos (estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECAs], bloqueadores de los receptores AT1, ácidos grasos

poliinsaturados) han demostrado retrasar el proceso de remodelado estructural y reducir la estabilidad de la FA. Se especula con un efecto antifibrótico de estos fármacos, que pueden reducir la incidencia o recurrencia de episodios de FA.

Se propone un modelo en el que los tres tipos de remodelado interactúan entre sí, creando un feedback entre ellos (figura 4).



**Figura 4.** Se han propuesto tres círculos que interaccionan entre sí favoreciendo el remodelado eléctrico, contráctil y estructural. La infrarregulación de los canales del L-calcio se considera el mecanismo primario del remodelado eléctrico y contráctil. El estiramiento de los miocardiocitos auriculares produce una pérdida de contractilidad que actúa de estímulo al remodelado estructural. El resultado es la dilatación de la aurícula, que favorece la aparición de circuitos de reentrada (refractoriedad acortada y velocidad de conducción disminuida) y la anisotropía (conducción en zig-zag). Modificado de Allessie M et al.

#### 1.4.4 Inflamación en la génesis y perpetuación de la FA. Papel del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

No se conoce con exactitud si la FA produce inflamación o si la presencia de un estado inflamatorio sistémico preexistente promueve la persistencia de la FA, aunque probablemente los dos mecanismos estén interrelacionados<sup>37</sup>.

Existe una relación entre niveles aumentados de PCR y la incidencia y prevalencia de FA. La elevación de la PCR en el momento del ingreso es un factor predictor de desarrollo de FA en pacientes con síndrome coronario agudo. La elevación de PCR es más pronunciada en pacientes con FA persistente que en aquellos con FA paroxística. Se desconoce a ciencia cierta si la inflamación es causa o consecuencia de la FA, pero hay datos que apuntan a que la inflamación tiene un papel importante tanto en el inicio como en la perpetuación de la FA.

La activación del SRAA juega un papel central en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Existe evidencia histológica que confirma que la FA (paroxística y persistente) da lugar a un aumento en la expresión del receptor de angiotensina II, y esto podría estar relacionado con un aumento de la muerte celular auricular y la infiltración leucocitaria. Se ha relacionado la existencia de determinados polimorfismos del gen del SRAA con un riesgo incrementado de desarrollo de FA. Todos estos datos van a favor de que puede existir un nexo entre la FA, el SRAA y la inflamación.

#### **1.4.5 Mecanismo de trombogénesis en la FA.**

La patogénesis de la trombogénesis en la FA es multifactorial<sup>38</sup>. Los tres elementos de la tríada de Virchow están presentes: daño endotelial, estasis sanguínea y estado de hipercoagulabilidad.

La estasis sanguínea es consecuencia de la pérdida de contractilidad auricular y de su dilatación progresiva. El tamaño auricular corregido por el área de superficie corporal es un factor de riesgo independiente de ictus. Éste puede visualizarse en los ecocardiogramas transesofágicos como ecocontraste espontáneo, el cual es un predictor independiente de riesgo aumentado de tromboembolismo.

Diversos marcadores protrombóticos (entre los que se encuentra el dímero D [DD]) se encuentran elevados con más frecuencia en pacientes con FA, sobre todo en aquellos en los que coexisten distintos factores de riesgo tromboembólico. El DD es útil para predecir la ausencia de trombo en la orejuela de la AI. La disfunción de la

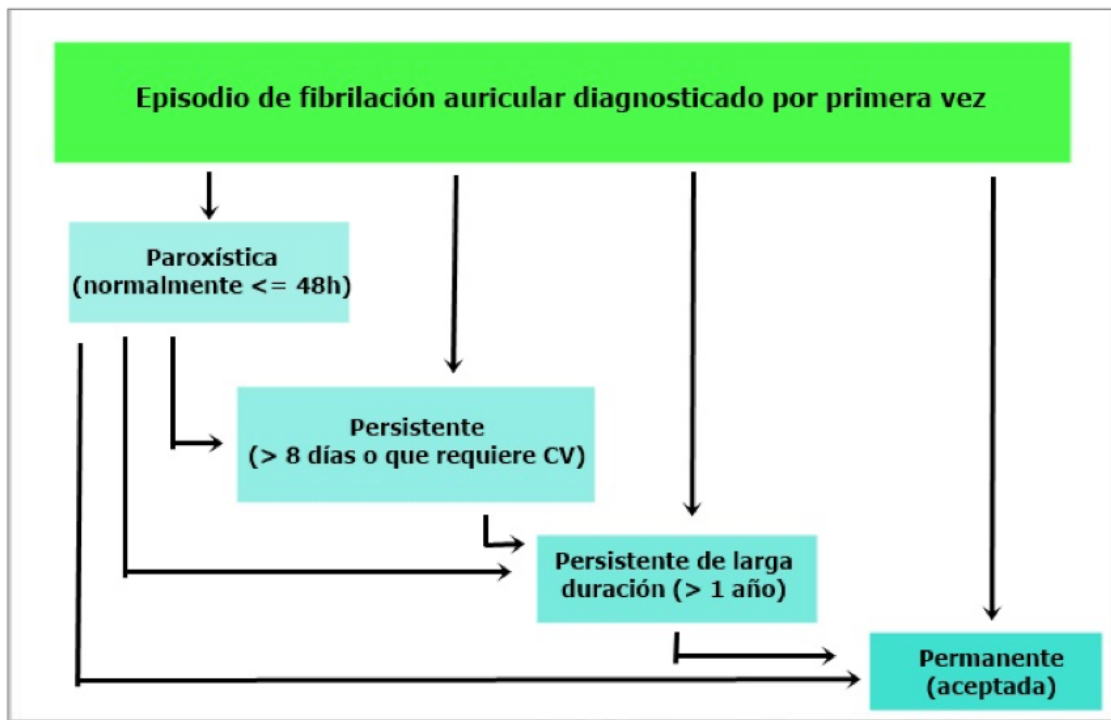
contractilidad de la orejuela se correlaciona con niveles elevados de DD. El tratamiento anticoagulante ha demostrado reducir la concentración de estos marcadores protrombóticos a diferencia de la aspirina.

El **DD** se considera un factor de riesgo independiente de eventos tromboembólicos en paciente con FA no valvular, incluidos aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes orales. La aplicación del DD puede ser especialmente interesante en pacientes sin otros factores de riesgo tromboembólico (niveles bajos de DD identifican a pacientes con un riesgo muy bajo). Podría además ser un método de cribado para identificar a qué pacientes con FA podría realizarse de forma segura una cardioversión sin anticoagulación.

### 1.5 TIPOS DE FA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Clínicamente, es razonable distinguir cinco tipos de FA basándose en la presentación y duración de la arritmia<sup>1,39</sup> (figura 5).

1. **FA de novo:** a cada paciente que se presenta por primera vez con FA, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia o gravedad de los síntomas.
2. **FA paroxística:** es autolimitada, normalmente dentro de las 48 horas. Aunque las crisis paroxísticas pueden continuar hasta 7 días, el momento de las 48 horas es clínicamente importante.
3. **FA persistente:** cuando un episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.
4. **FA persistente de larga duración:** es la que se ha prolongado durante un año o más en el momento que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
5. **FA permanente:** cuando la arritmia es aceptada por el paciente y el médico, por lo que se decide un control de frecuencia cardíaca.



**Figura 5.** Tipos de FA. CV: cardioversión. Modificado de Guías ESC de FA 2010.

Las nuevas guías de FA<sup>40</sup>, han realizado un cambio en la definición de FA paroxística, en la cual se incluyen aquellos que revierten en los primeros 7 días independientemente del mecanismo para conseguir el RS (incluyendo en la misma la cardioversión farmacológica y eléctrica).

Otros términos empleados en definir diferentes tipos de FA son:

- **FA aislada:** se emplea para los pacientes con FA paroxística, persistente o permanente que no tienen enfermedad cardíaca estructural demostrada. Suelen ser paciente jóvenes, varones, sintomáticos y asociados a trigger, con importante historia familiar lo que sugiere un componente hereditario importante.



- **FA recurrente:** aquella que como su nombre indica, recurre a lo largo del tiempo. La monitorización continua ha demostrado que alrededor del 90% de los pacientes con FA tienen episodios recurrentes.
- **FA subclínica:** es la FA detectada por cualquier técnica de monitorización (generalmente dispositivos intracavitarios) en individuos asintomáticos sin un diagnóstico previo.

La FA progresa desde episodios cortos y aislados hacia episodios frecuentes y prolongados. Con el tiempo, muchos pacientes adquieren formas persistentes de FA. Sólo una pequeña proporción de pacientes, que casi siempre están en el marco de una FA sin afectación orgánica cardíaca, permanecen en FA paroxística durante décadas (2-3% de pacientes en FA).

### **FA no valvular**

Además de estas definiciones de FA comentadas anteriormente, es importante definir la FA no valvular, debido a su amplia prevalencia y al ser la FA en la cual se pueden emplear los anticoagulantes orales directos o nuevos anticoagulantes orales (ACOD o NACO) para la prevención de eventos embólicos. La **European Heart Rhythm Association (EHRA)**<sup>41</sup> ha definido la FA no valvular como aquella que ocurre en ausencia de prótesis valvular mecánica y en ausencia de estenosis mitral moderada-severa, ya que este tipo de pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos de los ACOD. Para la EHRA, aquellos pacientes con bioprótesis valvular o tras reparación valvular constituyen un área gris ya que han sido incluidos en algunos ensayos clínicos de ACOD. A diferencia de ésta, tanto la guía de práctica clínica (GPC) de la **American Heart Association (AHA)**<sup>42</sup> y la **Sociedad Canadiense**<sup>43</sup> definen la FA no valvular como aquella que ocurre en ausencia de estenosis mitral reumática, reparación valvular mitral y prótesis valvular mecánica o biológica.

Los pacientes con FA valvular se excluyeron de los ensayos clínicos de los ACOD debido a la incertidumbre de si la trombogénesis de estos pacientes es similar a la de aquellos con FA valvular o son necesarios unos mayores niveles de anticoagulación<sup>44</sup>.

Las restricciones a la hora de incluir a pacientes con “valvulopatías” en los ensayos clínicos de los ACOD, fueron diferentes, dependiendo del estudio realizado.

Los **criterios de exclusión de FA valvular** en los ensayos clínicos en fase III de los ACOD fueron las siguientes:

- RE-LY (Dabigatran): pacientes con valvulopatía hemodinámicamente significativa y prótesis valvular.
- ROCKET AF (Rivaroxaban): estenosis mitral hemodinámicamente significativa, prótesis valvular mitral (estaba permitido incluir anuloplastia con o sin anillo valvular, comisurotomía y valvuloplastia).
- AVERROES (Apixaban): enfermedad valvular que requiera cirugía y prótesis mecánica.
- ARISTOTLE (Apixaban): estenosis mitral clínicamente significativa (moderada o severa) y prótesis mecánica.
- ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban): estenosis mitral moderada-severa, mixoma auricular intervenido, prótesis valvular mecánica (estaba permitido incluir bioprótesis valvular y reparación valvular)

El artículo firmado por Caterina y Camm, a raíz de los resultados de los trabajos con los ACOD, propone cambiar el término “FA valvular” por el acrónimo MARM-AF (mechanical and rheumatic mitral valvular AF), por ser posiblemente una entidad patológica diferente con posibles diferencias internas entre sí<sup>44</sup>.

## **1.6 COMPLICACIONES, MECANISMOS DE PRODUCCIÓN Y MORBIMORTALIDAD ASOCIADAS A LA FA**

Existen numerosos estudios que han demostrado que la FA reduce la supervivencia, independientemente de otros predictores conocidos de mortalidad. Así en el estudio Framingham se evaluó en pacientes con FA durante 40 años de seguimiento y la mortalidad se multiplicó en 1,5 veces en los varones y 1,9 veces en las mujeres ajustando respecto a otras variables (edad, HTA...)<sup>45</sup>. El estudio Manitoba

Follow-Up Study (MFUS), tras un seguimiento de 44 años, mostró un riesgo de mortalidad asociado al desarrollo de FA algo inferior al de Framingham (RR: 1,31)<sup>10</sup>, ya que en este estudio se reclutaron a una población especialmente sana, por lo que con estos datos, sabemos que la FA por sí sola es un marcador independiente de riesgo aún en poblaciones de bajo riesgo.

Tanto la FA paroxística como la persistente o la permanente empeoran el pronóstico de los pacientes durante el seguimiento a largo plazo. El pronóstico parece peor en los pacientes con FA permanente, incluso después de ajustar otros factores relacionados<sup>46</sup>.

Se han propuestos varios mecanismos por los que la FA incrementa la mortalidad, algunos de ellos muy relacionados, como es el desarrollo de IC por la hemodinámica cardíaca con pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular izquierdo y derecho o por la irregularidad RR. La IC promueve FA y la FA agrava la IC. La FA en la IC se asocia a un incremento de la mortalidad, con un riesgo relativo de 1,5-2, en varios estudios observacionales. Ambas coexisten con frecuencia, y cada una de ellas complica el curso de la otra. En la tabla 1 se muestran separado en apartados las complicaciones y comorbilidades relacionadas con la FA y que posteriormente se detallan.

	Datos mas relevantes
<b>Mortalidad</b>	Incrementada
<b>ACV y tromboembolismo</b>	Incrementado x 5
<b>Insuficiencia Cardíaca</b>	La FA produce IC y la IC produce FA
<b>Taquimiocardiopatía</b>	Asociación clara
<b>Isquemia cardíaca</b>	Peor pronóstico en IAM
<b>Calidad de vida</b>	Empeoramiento
<b>Hospitalización</b>	Incrementada
<b>Demencia</b>	Probable asociación en algunos tipos
<b>Costes</b>	Gran impacto (1% de gasto sanitario)

**Tabla 1.** Morbimortalidad y costes asociados a la FA

## 1. Accidente cerebrovascular agudo y tromboembolismo.

La evidencia entre FA y tromboembolismo es manifiesta. Entre el 70% y el 90% de dichos embolismos ocurre en la circulación cerebral, donde se manifiestan como ictus isquémicos<sup>47</sup>. Uno de cada cinco accidentes cerebrovasculares (ACV) se atribuye a esta arritmia. Este riesgo se ve incrementado por la edad y la comorbilidad. Los ACV isquémicos asociados a FA son a menudo fatales, y los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados por su episodio isquémico y son más propensos a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de ACV.

La identificación de varios factores de riesgo de ACV clínicos ha llevado a la publicación de diversos esquemas de riesgo de ACV, siendo los más utilizados la clasificación CHADS<sub>2</sub> y la CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. El riesgo embólico máximo lo presentan aquellos pacientes con FA y estenosis mitral reumática, prótesis valvular o antecedentes de embolia previa.

Hay que tener en cuenta que la FA permanente tiene mayor riesgo de ACV que la FA paroxística. En un estudio de Minnesota, en pacientes con un primer episodio de FA documentado entre 1950 y 1980, tras un seguimiento medio de 25 años, observaron que la supervivencia y el riesgo de ictus no difiere de la población general<sup>48</sup>, pero en una reciente revisión sistemática para evaluar el impacto del tipo de FA sobre el tromboembolismo, sangrado y mortalidad (basada en una búsqueda en PubMed hasta Noviembre de 2014), los autores concluyen que la FA no paroxística se asocia a un incremento significativo del riesgo de tromboembolismo y muerte<sup>49</sup>.

La patogénesis de la formación del trombo en la FA es multifactorial y no se limita al hecho de la estasis sanguínea en la AI, aunque éste constituya un factor esencial; existe además un estado de hipercoagulabilidad y protrombótico, así como alteraciones de la pared auricular en los pacientes con FA.

La relación con el embolismo sistémico se da tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos (como se ha podido comprobar en pacientes portadores de dispositivos; en los que la FA cursa de forma asintomática hasta en el 90% de los casos y en los que la presencia de una carga de FA por encima de 5,5 horas<sup>50</sup> como episodios

mayores de 5 minutos<sup>51</sup> han demostrado aumento del riesgo de ictus o muerte). Actualmente existen estudios en marcha (ARTESIA [NCT01938248]<sup>52</sup> y NOAH-AFNET [NCT02618577]<sup>53</sup>) para evaluar la indicación de anticoagulación oral en pacientes en los que se detecta frecuencia rápida auricular en la interrogación de dispositivos.

En pacientes con ACV criptogénico la detección de FA tiene implicaciones terapéuticas. El estudio Crystal AF<sup>54</sup> aleatoriza a pacientes con ACV criptogénico a monitorización con Holter insertable vs seguimiento convencional objetivando mayor tasa de detección de FA de al menos 30 segundos a los 6 meses. En el estudio EMBRACE<sup>55</sup>, también en pacientes con ACV criptogénicos, se randomiza a monitorización durante 24 horas vs 30 días demostrando mayor tasa de detección de FA con la monitorización intensiva comparada con la estándar. Por tanto, en estos pacientes con ictus criptogénicos, podría ser recomendable la monitorización más estrecha para la detección de FA.

## **2. IC**

La FA y la IC son dos condiciones que frecuentemente coexisten en un mismo paciente y conlleva a un peor pronóstico. Así, la incidencia de FA en la población de pacientes con IC congestiva es del 20% aproximadamente<sup>56</sup> y tanto el control de la frecuencia como la restauración del RS mejoran la clínica de los pacientes con IC.

## **3. Taquimiocardiopatía**

Aparece como resultado de una “taquicardia ventricular” persistente. No se conoce bien el motivo por el que ocurre. Tiene tendencia a resolverse a los seis meses de controlar el ritmo. Debe sospecharse taquimiocardiopatía cuando la disfunción ventricular izquierda se presenta en pacientes con ritmo ventricular rápido en ausencia de signos de cardiopatía estructural. Se confirma mediante normalización o mejoría de la función del ventrículo izquierdo cuando se consigue un buen control del ritmo en la FA o una reversión a RS.

#### **4. Isquemia cardiaca**

La FA es un evento frecuente en pacientes con infarto de miocardio, y es un claro indicador de peor pronóstico. La mayor evidencia al respecto se muestra en un metaanálisis en el que incluye todos los estudios publicados entre 1970 y 2010 sobre IAM e impacto en el pronóstico de la FA. Los resultados demuestran que la FA es un evento asociado a un peor pronóstico en los pacientes con un IAM<sup>57</sup>. Dos estudios posteriores (GUSTO III<sup>18</sup> y OACIS<sup>58</sup>) muestra que la FA/Flutter tras un IAM es un predictor independiente de mortalidad al año en pacientes con un IAM.

#### **5. Alteración en la calidad de vida**

Es frecuente encontrar una disminución de la capacidad para realizar ejercicio en pacientes con FA. Los episodios de FA paroxística sintomática son percibidos por los pacientes en muchas ocasiones como una clara limitación de la calidad de vida, ya que generan muchas visitas a urgencias e ingresos hospitalarios<sup>59</sup>. Existen estudios que indican que la FA globalmente reduce la calidad de vida y puede ser considerada de forma similar a la IC crónica o al paciente con IAM<sup>60</sup>.

#### **6. Hospitalización**

En la práctica clínica habitual se ha observado que la FA es una arritmia con una elevada prevalencia en los pacientes hospitalizados; está presente en uno de cada tres ingresados en la planta de cardiología y en uno de cada siete de los hospitalizados en medicina interna en nuestro país<sup>61</sup>.

Las hospitalizaciones debidas a FA son causa de un tercio de todos los ingresos por arritmias cardiacas. Las principales causas son el empeoramiento de la IC (en muchos casos como causa precipitante), el síndrome coronario agudo (SCA), las complicaciones tromboembólicas y el manejo agudo de la arritmia.

## 7. Demencia vascular.

La disfunción cognitiva, incluida la demencia vascular, puede estar relacionada con la FA. Algunos estudios observacionales indican que los episodios embólicos asintomáticos pueden contribuir a la disfunción cognitiva en pacientes con FA en ausencia de un ACV manifiesto<sup>62</sup>. Asimismo, existe numerosa evidencia de lesiones isquémicas silentes (asintomáticas) en pacientes con FA<sup>63</sup>.

### 1.7 ESCALAS DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO

#### 1.7.1 Escalas de riesgo tromboembólico

La anticoagulación es el tratamiento que ha demostrado disminución de la mortalidad en pacientes con FA<sup>64</sup> por lo que hay que identificar quienes son los que se benefician de este tratamiento a pesar de aumentar el riesgo hemorrágico (balance riesgo-beneficio). En pacientes con FA no valvular, la probabilidad de embolismos es variable en función de la presencia o no de factores de riesgo. Basándose en la combinación de estos factores de riesgo, se han elaborado diversas escalas de estratificación de riesgo tromboembólico.

#### 1. Escala CHADS<sub>2</sub>

Esta escala fue una de las primeras en publicarse, de las más conocidas y con una gran experiencia de uso. La escala CHADS<sub>2</sub> valora **C**ardiac failure, **H**ypertension, **A**ge, **D**iabetes, **S**troke, en la que se asigna un punto por cada uno de los factores de riesgo y dos puntos si existe ictus previo o accidente isquémico transitorio (AIT) y otros embolismos sistémicos (tabla 2). Este sistema de puntuación proviene del Registro Americano de FA (NRAF) que ha sido bien validado<sup>65</sup>. Los pacientes con una puntuación de 0 son considerados de bajo riesgo embólico, 1 punto otorga un riesgo

intermedio y 2 puntos o más suponen alto riesgo y la anticoagulación oral (ACO) está claramente indicada salvo que el beneficio esperado sea superado por un alto riesgo de sangrado<sup>66</sup>.

<b>ESCALA CHADS<sub>2</sub></b>			
Antecedentes de Ictus o AIT			<b>2 puntos</b>
Edad igual o mayor de 75 años			<b>1 punto</b>
Hipertensión Arterial			<b>1 punto</b>
Diabetes Mellitus			<b>1 punto</b>
Insuficiencia Cardíaca o FEVI ≤ 40%			<b>1 punto</b>

Puntuación CHADS <sub>2</sub>	Número de pacientes (N = 1.773)	Número de ictus (N = 74)	Tasa ajustada de ictus por 100 pacientes-año (IC 95%)
0	120	2	1,9 (1,2-3,0)
1	463	17	2,8 (2,0-3,8)
2	523	23	4,0 (3,1-5,1)
3	337	25	5,9 (4,6-7,3)
4	220	19	8,5 (6,3-11,1)
5	65	6	12,5 (8,2-17,5)
6	5	2	18,2 (10,5-27,4)

**Tabla 2.** Escala CHADS<sub>2</sub>. Riesgo de Ictus en el Registro Nacional de Fibrilación Auricular (NRAF) estratificado por el nivel de CHADS<sub>2</sub>. AIT: accidente isquémico transitorio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

## 2. Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc

Publicaciones posteriores a la anterior escala han puesto de manifiesto que pacientes considerados como de “bajo riesgo” utilizando la escala CHADS<sub>2</sub> (puntuación 0), tienen tasa de ictus superiores al 1,5% por año, por lo que una puntuación de CHADS<sub>2</sub> de 0 puede no ser fiable en identificar pacientes con FA que son **“verdaderamente de bajo riesgo”**<sup>67-69</sup>. Las GPC de la ESC sobre FA de 2010<sup>1</sup>, y posteriormente la actualización de 2012<sup>70</sup> y las actuales GPC<sup>40</sup> recomendaron una valoración del riesgo embólico basada en la definición de factores de riesgo mayores y factores de riesgo no mayores, pero clínicamente relevantes. Esta forma de valoración



del riesgo embólico se presenta en la escala denominada CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC (Cardiac failure, Hypertension, Age  $\geq$  75 [doble], Diabetes, Stroke –doble–, Vascular disease, Age 65-74 y Sex category), en la que se asigna 1 punto a cada uno de los factores salvo la edad mayor a 75 años e ictus que se asignan 2 puntos (Tabla 3)<sup>71</sup>. En las últimas GPC de la ESC de FA<sup>40</sup> no se recomienda tratamiento ni antiagregante ni anticoagulante a aquellos pacientes sin ningún factor de riesgo (puntuación = 0); aquellos con 1 factor de riesgo no mayor (puntuación = 1) la anticoagulación debe ser considerada; y en aquellos con puntuación mayor o igual a 2 se recomienda la ACO preferiblemente con los ACOD.

Con respecto al sexo femenino, la última actualización de las guías de FA de la ESC y las últimas GPC de la ESC, han matizado estas recomendaciones donde la evidencia científica resulta insuficiente. De esta manera, no se recomienda la ACO en mujeres menores de 65 años sólo por este hecho y sin ningún otro factor de riesgo, siendo considerados como una puntuación de 0<sup>40,70</sup>.

ESCALA CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc		Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Pacientes (N = 7.329)	Tasa ajustada de ACV (%/año)
Ictus/AIT/Tromboembolia	2 puntos	0	1	0
Edad $\geq$ 75 años	2 punto	1	422	1,3
Hipertensión Arterial	1 punto	2	1.230	2,2
Diabetes Mellitus	1 punto	3	1.730	3,2
Insuficiencia Cardíaca o FEVI $\leq$ 40%	1 punto	4	1.718	4
Enfermedad vascular*	1 punto	5	1.159	6,7
Edad 65-74 años	1 punto	6	679	9,8
Sexo femenino	1 punto	7	294	9,6
		8	82	6,7
		9	14	15,2

**Tabla 3.** Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Tasa Ajustada de accidente cerebrovascular de acuerdo con la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. AIT: accidente isquémico transitorio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. \* Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica.

## 2.1 Puntuación CHADS<sub>2</sub> vs CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc: ventajas y limitaciones

Los argumentos para justificar su introducción son:

- a) Incorporar factores de riesgo mayores no incluidos en el CHADS<sub>2</sub>: enfermedad vascular, edad entre 65 y 75 años (se sabe que la edad es una variable continua, y se ha documentado que el riesgo aumenta significativamente ya en esta década), y sexo femenino.
- b) La aprobación de ACOD con mejor perfil de seguridad que los AVK.

Según esta estrategia, únicamente quedan fuera de la recomendación de recibir tratamiento anticoagulante los pacientes con FA menores de 65 años sin cardiopatía y sin factores de riesgo, es decir, los pacientes “verdaderamente de bajo riesgo” que han mostrado en distintos y amplios estudios tener tasas absolutas muy bajas de episodios embólicos. La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc se obtuvo a partir de los datos de un solo estudio observacional, aunque ya existen varios trabajos que la han validado después en distintas poblaciones, comparándola también con la CHADS<sub>2</sub>. Todo esto muestra que la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc es mejor en la identificación de los pacientes con FA “verdaderamente de bajo riesgo” y es al menos tan buena y posiblemente mejor que CHADS<sub>2</sub> en la identificación de los pacientes que van a presentar un ictus u otros embolismos arteriales<sup>72,73</sup>. Entre los pacientes con puntuación CHADS<sub>2</sub> = 0, las tasas de episodios embólicos a 1 año pueden variar entre el 0,84% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc = 0), el 1,75% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc = 1), el 2,69% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc = 2) y el 3,2% (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc = 3).

## 3. Otras escalas de riesgo tromboembólico

### 3.1 Escala ATRIA<sup>74</sup>

Derivada de una cohorte de cerca de 11.000 pacientes y para validez externa se utilizó una cohorte de cerca de 25.000 pacientes que no tomaban AVK. Esta escala

incluye la edad (dividida en 4 categorías), ictus previo, sexo femenino, DM, IC, HTA, proteinuria y FG < 45ml/min/1,73m<sup>2</sup> (o enfermedad renal crónica terminal).

### 3.2 Escala R2CHADS2

Esta escala, del estudio ROCKET-AF, asigna 2 puntos al aclaramiento de creatinina menor a 60ml/min de la escala CHADS2<sup>75</sup>.

### 3.3. Escala ABC

Recientemente publicada en la que se valoran Age, Biomarkers (como TnI y NT-ProBNP) y Clinical history (que añade a las ya comentadas en otras escalas el tabaquismo y la función renal)<sup>76</sup>.

#### 1.7.2 Escalas de riesgo hemorrágico

De las clasificaciones de riesgo de sangrado disponibles, sólo tres se han derivado y validado en poblaciones de pacientes con FA:

**1. HEMORR<sub>2</sub>HAGES<sup>66</sup>** (enfermedad **H**epática o renal, abuso de alcohol [**E**tanol], cáncer [**M**alignidad], mayores [edad ≥ 75 años: **O**lder], **R**edución o alteración de la función plaquetaria, **R**iesgo de sangrado (recurrencia), **H**ipertensión (no controlada), **A**nemia, factores **G**enéticos, **E**xcesivo riesgo de caídas e ictus [**S**troke]).

**2. HASBLED<sup>77</sup>** (**H**ipertensión (TA >160mmHg), función renal/hepática **A**normal, antecedentes de ictus [**S**troke], predisposición o historia de sangrado [**B**leeding], INR **L**ábil, Edad avanzada (≥ 65 años), **D**rogas/alcohol concomitantemente) [20]. (Tabla 4).

**3. ATRIA<sup>78</sup>** (anticoagulación y los factores de riesgo de FA).

Tanto las Guías de FA de la ESC<sup>40</sup> como otros documentos de consenso recientes<sup>79</sup> recomiendan utilizar la escala HASBLED por su mayor sencillez frente a la escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES o la menos práctica escala ATRIA. Esta escala se desarrolló a

partir de una cohorte del “mundo real” formada por 3.978 sujetos europeos con FA del EuroHeart Survey. Una puntuación  $\geq 3$  indica “riesgo elevado” pero no contraindica la anticoagulación oral, por lo que simplemente hay que tener precaución, controlar regularmente al paciente después de iniciar un tratamiento antitrombótico y prestar especial atención a los factores de riesgo comprendidos en esta escala que son potencialmente reversibles.

ESCALA HASBLED	Puntuación	Criterio
Hipertensión arterial	1 punto	Presión arterial sistólica > 160mmHg no controlada con fármacos
Insuficiencia renal	1 punto	Presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica $\geq 2,27$ mg/dl
Hepatopatía significativa	1 punto	Enfermedad hepática crónica (ej. cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con GOT/GPT/ Fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal)
Ictus previo	1 punto	Antecedentes de ictus
Sangrado	1 punto	Historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado
INR lábil	1 punto	Valor de INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (<60%)
Fármaco	1 punto	Uso concomitante de fármacos (antiagregante plaquetarios, AINEs, corticoides...)
Alcohol	1 punto	Consumo de alcohol > 40g/día hombres o > 32g/día mujeres

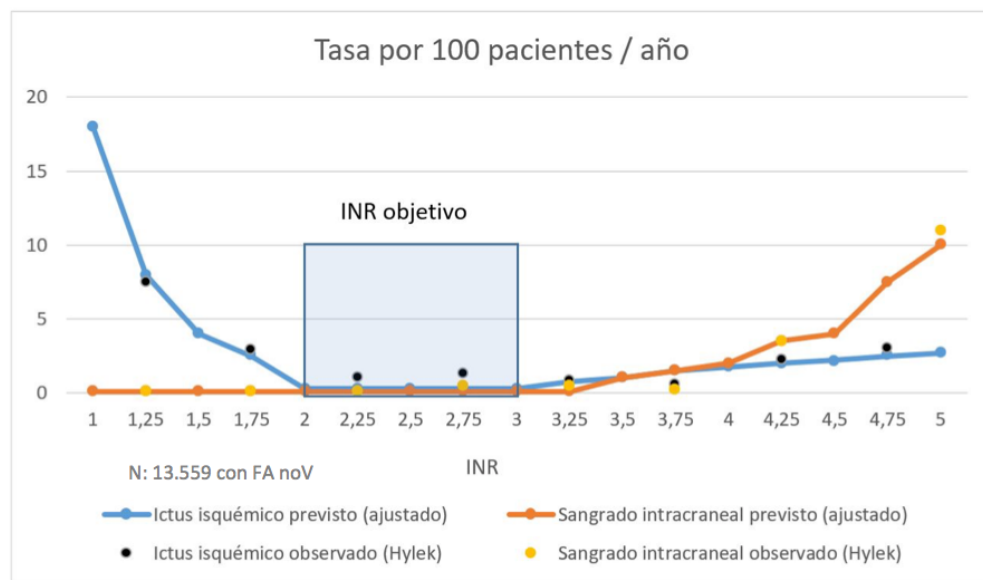
Tabla 4. Escala HASBLED para valorar el riesgo de sangrado.

## 1.8 RIESGO/BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

La principal complicación del tratamiento anticoagulante es la decisión terapéutica que debe basarse en el balance entre la capacidad de prevenir embolias sistémicas y la de evitar la aparición de complicaciones hemorrágicas<sup>80</sup>.

La principal limitación del tratamiento anticoagulante oral clásico con AVK es la necesidad de mantener un grado de anticoagulación específico, que optimice los

resultados clínicos en cuanto a la prevención de ictus, con el menor número de complicaciones hemorrágicas posible (figura 6). Este rango se obtiene generalmente con un INR ajustado entre 2 y 3 (2,5 a 3,5 en determinados casos). Por encima de 3,5-4, aumenta exponencialmente el riesgo de hemorragia intracraneal, y de sangrado en general, mientras que por debajo de 2 aumenta el riesgo de ictus y otros tromboembolismos por lo que es necesario evaluar en cada paciente el riesgo de hemorragia de manera individualiza.



**Figura 6.** Prevención de ictus y complicaciones (HIC) según el rango de INR. FA: fibrilación auricular. HIC: hemorragia intracraneal. NoV: no valvular. Modificado de Hylek EM et al.

Por todo ello, las GPC de la ESC, recomiendan ACO con ACOD preferentemente a AVK a aquellos pacientes con FA no valvular, candidatos de tratamiento con ACOD y con indicación de anticoagulación según escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

## 1.9 ESTRATEGIA DE CONTROL DE RITMO FRENTE A CONTROL DE FRECUENCIA CARDIACA

Además de la prevención tromboembólica, en la actuación frente a todos los pacientes con FA debemos contemplar 2 objetivos:

1. Aliviar los síntomas por los que acude el paciente a Urgencias, mediante el control de la frecuencia cardíaca y/o restauración del RS.
2. Evitar las complicaciones derivadas de mantener frecuencias cardíacas elevadas y del deterioro hemodinámico de la propia arritmia.

Para alcanzar estos objetivos, disponemos de las siguientes estrategias de manejo:

1. Control del ritmo en cuanto a restauración y estabilización del RS en aquellos pacientes en los que resulte seguro intentar la cardioversión y existan posibilidades de mantener el RS a largo plazo.
2. Control de la respuesta ventricular (control de la frecuencia) para alcanzar y mantener una frecuencia cardíaca que asegure el control de los síntomas, que permita una correcta tolerancia al esfuerzo y que evite la aparición de complicaciones estructurales a largo plazo.

### **1.9.1 ¿Cuándo debemos intentar un control del ritmo?**

El debate control de la frecuencia vs control del ritmo ha sufrido un curso oscilante a lo largo de las últimas décadas. Hace años era frecuente que se abandonara a los pacientes en FA, y de esta forma, no se trataba de recuperar el RS, dirigiendo el clínico sus esfuerzos a controlar la frecuencia cardíaca, además de eventos tromboembólicos. Más tarde, el advenimiento rutinario de la CVE y la comercialización de fármacos antiarrítmicos (FAA) eficaces con pocos efectos secundarios cambiaron el patrón de manejo y llevaron a la recomendación de luchar por recuperar y mantener el RS mediante intentos repetidos de CVE y/o farmacológica; aunque existen estudios inicialmente dirigidos a validar esta práctica clínica que no encontraron una mejor evolución en los pacientes dirigidos a control de ritmo.

En el estudio AFFIRM<sup>81</sup> (que incluyó a 4060 pacientes en FA y al menos un factor de riesgo embólico) se aleatorizaron a dos abordajes terapéuticos: control de la FC y control del ritmo mediante CVE repetidas y FAA. En ambos abordajes se instauró tratamiento con ACO. En el seguimiento a 5 años, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre los dos grupos, aunque sí una

tendencia a una mayor mortalidad en el grupo de control del ritmo. Estos resultados pueden explicarse por dos circunstancias:

- El tratamiento anticoagulante se suspendió en un número significativo de pacientes del grupo de control del ritmo por estimarse que habían dejado de presentar episodios de FA.
- El exceso de mortalidad fue por mortalidad de causa no cardíaca que podrían justificarse como efecto secundarios del tratamiento con FAA a largo plazo (como se publicó en los estudios EMIAT y AVID).

En conclusión, es posible que el efecto negativo de los FAA<sup>82</sup> enmascarase en el estudio AFFIRM el efecto beneficioso del RS, sin embargo, tras su publicación, cambió la tendencia con una importante repercusión en la práctica clínica en cuanto a la prescripción de FAA que disminuyó de forma significativa.

Tras el AFFIRM se diseñó un estudio de ampliación con la misma metodología en el que se realizó el seguimiento de una gran cohorte retrospectiva de pacientes durante 8 años midiendo parámetros similares. La principal conclusión fue que, en los 4 primeros años tras iniciar el tratamiento para el ritmo o para la frecuencia, ambas estrategias eran efectivamente equivalentes. Sin embargo, a partir del quinto año, el tratamiento para el control del ritmo asociaba una mortalidad menor que el tratamiento para el control de la frecuencia<sup>83</sup>.

Los beneficios del RS también aparecen en el estudio danés con dofetilida (DIAMOND) y en el CHF-STAT con amiodarona, ambos en pacientes con insuficiencia cardíaca, en los que el grupo de RS tenía una menor mortalidad.

Posteriormente se ha publicado un estudio en el que se observa que el control del ritmo en pacientes con FA se asocia con menor tasa de ACV/AIT sobre todo en aquellos pacientes con moderado/alto riesgo de eventos embólicos<sup>84</sup>.

En conclusión, la restauración del RS hay que intentarla, siempre que sea posible, en base a **3 factores de decisión**:

1. La seguridad del intento de restauración del RS.
2. Las posibilidades de obtener, y sobre todo de mantener, al paciente en RS.

3. La existencia o no de cardiopatía estructural.

### **1.9.2 ¿Cuándo debemos intentar un control de la frecuencia cardiaca?**

El control de la frecuencia es siempre un objetivo terapéutico en la FA para aliviar los síntomas e impedir el deterioro hemodinámico. La irregular y elevada respuesta ventricular asociada a la FA es responsable de gran parte de los síntomas, fundamentalmente de las palpitaciones, y contribuye al deterioro hemodinámico, especialmente en los pacientes que ya padecen otra patología, cardiaca o no. Esta elevada respuesta ventricular también contribuye directa o indirectamente a una de las complicaciones más importantes de la FA, la insuficiencia cardiaca. Por un lado, una FA con una frecuencia cardiaca elevada puede descompensar una cardiopatía existente previamente. Por otro lado, la elevada respuesta ventricular, si persiste durante un tiempo prolongado, puede llevar al desarrollo de una taquimiocardiopatía, que puede prevenirse e incluso remitir con el control de la frecuencia cardiaca. Por todo ello, conseguir una frecuencia cardiaca adecuada es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la FA.

Tras el resultado de algunos estudios, en los que no se encuentran diferencias de mortalidad, calidad de vida o efectos sobre el remodelado entre control de ritmo y control de FC, el control de la FC se convierte en la estrategia de elección especialmente en los pacientes ancianos, con elevada comorbilidad, con bajas probabilidades de mantener el RS a largo plazo, que toleran bien el tratamiento de control de la frecuencia, o en aquéllos con riesgo de desarrollar efectos adversos graves de proarritmia con los FAA disponibles.

Sin embargo, el control de la frecuencia no debe considerarse como una alternativa excluyente al control del ritmo, sino que ambas son compatibles y pueden presentar sinergias, por lo que en muchos pacientes pueden realizarse ambas estrategias conjuntamente, como indican las guías de práctica clínica.

En la tabla 5 se muestran los factores a tener en cuenta en intentar restaurar RS o control de FC.



1. Condicionantes a favor de perseguir la restauración del ritmo sinusal	2. Factores en contra de perseguir el ritmo sinusal
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primer episodio de FA</li> <li>- Historia previa de FA paroxística</li> <li>- FA secundaria a una enfermedad transitoria o corregible (hipertiroidismo, postcirugía, fármacos, sustancias de abuso, síndrome febril...)</li> <li>- FA que produce sintomatología grave/limitante (angor, IC, síncope, mala tolerancia subjetiva)</li> <li>- Elección del paciente</li> </ul>	<p>Alta probabilidad de recurrencia precoz o tardía:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duración de la arritmia &gt; 2 años</li> <li>- Antecedentes de múltiples cardioversiones eléctricas previas o de fracaso de los fármacos antiarrítmicos disponibles para mantener el ritmo sinusal (en pacientes no elegibles para ablación con catéter)</li> <li>- Recaída precoz de la arritmia (&lt; 1 mes) tras la cardioversión</li> <li>- Valvulopatía mitral</li> <li>- Aurícula izquierda severamente dilatada (&gt;55mm)</li> <li>- Mala tolerancia o elevado riesgo de proarritmia con los fármacos disponibles para el mantenimiento del ritmo sinusal</li> <li>- Rechazo del paciente</li> </ul>

**Tabla 5.** Factores a tener en cuenta ante la decisión de intentar la restauración del ritmo sinusal en la fibrilación auricular

## 1.10 PREVENCIÓN DE FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS

### 1.10.1 Anticoagulación frente agregación

El tratamiento anticoagulante en monoterapia reduce el riesgo de tromboembolismo de forma significativa en comparación con el Ácido acetilsalicílico (AAS) y otras combinaciones de tratamiento antiagregante. Con la llegada de los ACOD, no se recomienda la antiagregación como prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA.

#### Tratamiento con AAS

La evidencia actual no apoya el uso del AAS en monoterapia para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA. La cuestión de si el AAS podría ser un tratamiento efectivo en pacientes de muy bajo riesgo (CHADS<sub>2</sub> 0) no ha sido estudiado de forma adecuada ya que los ensayos clínicos aleatorizaron pocos pacientes con muy bajo riesgo. Un metanálisis publicado en 2007 no encontró diferencias significativas en reducción de eventos tromboembólicos en pacientes con AAS vs placebo<sup>85</sup>.

Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el tratamiento con AAS en estos pacientes es menos eficaz en la reducción del riesgo tromboembólico comparado con Warfarina en aquellos pacientes con una puntuación CHADS<sub>2</sub>  $\geq 1$ <sup>86</sup>. En un metanálisis<sup>87</sup>, los pacientes tratados con Warfarina tuvieron de forma significativa menos probabilidades de sufrir un ACV que aquellos con AAS pero la tasa absoluta de hemorragias mayores fue mayor con Warfarina. Con respecto a la hemorragia intracraneal, se produce principalmente en aquellos pacientes con INR mayor a 3 y aumenta el riesgo de forma exponencial en aquellos con INR  $>5$ <sup>88</sup>.

En un registro observacional Sueco publicado en 2014, el tratamiento con AAS comparado con ningún tratamiento se asoció con una mayor incidencia de ACV y eventos tromboembólicos<sup>89</sup>.

## Otros tratamientos antiagregantes

Se han estudiado alternativas a la Warfarina en monoterapia para la prevención de ACV en pacientes con FA.

### 1. AAS + Clopidogrel

Dos grandes ensayos clínicos han estudiado la seguridad y la eficacia de la doble antiagregación en pacientes con FA. El estudio ACTIVE W<sup>90</sup> compara la doble antiagregación con AAS y Clopidogrel vs Warfarina. El estudio se detuvo tras un seguimiento de 1,3 años debido a que el tratamiento con Warfarina redujo el objetivo primario del estudio (ictus, embolia sistémica, IAM o muerte vascular) comparado con la doble antiagregación con una tendencia de menor riesgo de sangrado mayor con Warfarina. El estudio ACTIVE A<sup>91</sup> incluye pacientes que no son candidatos a anticoagulación con Warfarina y se aleatoriza con a doble antiagregación con AAS y Clopidogrel vs AAS en monoterapia. Tras un seguimiento de 3,6 años los pacientes con doble antiagregación tuvieron una menor tasa de objetivo primario del estudio (similar al anterior) sobretodo a expensas de reducción del ictus pero con mayor riesgo de sangrado mayor. El beneficio clínico neto de la doble antiagregación vs monoterapia

con AAS se evaluó en un análisis de los dos ensayos comentados anteriormente con un beneficio no significativo de ACV con la doble antiagregación.

Con todo ello, y debido a que el tratamiento antiagregante incrementa el riesgo de sangrado, especialmente la doble antiagregación, con tasa de sangrado similares a pacientes con ACO, la antiagregación no se recomienda para la prevención de embolias<sup>40</sup>.

## **2. AAS + Warfarina bajas dosis**

Dosis bajas de Warfarina (para INR 1,2-1,5) en combinación con AAS (300-325mg/día) no se recomienda para la reducción de ACV en pacientes con FA no valvular. En el estudio SPAF-III, este régimen de tratamiento tenía una mayor morbilidad y mortalidad que aquellos con Warfarina para INR 2-3<sup>92</sup>.

## **3. AAS + Warfarina dosis plenas**

La cuestión de si esta combinación podría tener mayor eficacia que la Warfarina en monoterapia no ha sido bien estudiada. Análisis posteriores de ensayo SPORTIF no encontró reducción de la tasa de ACV o embolia sistémica con la doble terapia<sup>93</sup>.

### **1.10.2 Nuevos anticoagulantes orales/anticoagulantes orales directos**

#### **1.10.2.1 Farmacocinética y farmacodinamia**

El uso de ACO dicumarínicos ha estado limitado por diversas propiedades de los mismos (tabla 6): su comienzo de acción lento (que exige la utilización de terapia concomitante inicial con heparina en algunas circunstancias), su estrecho margen terapéutico, un metabolismo variable dependiente del citocromo P450, sus muy

relevantes y abundantes interacciones con otros fármacos y con muchos alimentos o productos naturales/dietéticos, (tabla 7) la existencia de polimorfismos comunes que influyen de un modo determinante el efecto anticoagulante y, sobre todo, el riesgo de complicaciones hemorrágicas (principalmente la hemorragia intracraneal, por sus devastadoras consecuencias).

Además, el mecanismo de acción de los fármacos AVK es poco favorable en la clínica, ya que su acción depende del nivel individual de factores de la coagulación vitamina K-dependientes y la actuación a múltiples niveles presenta inconvenientes que pueden influir en la aparición de fenómenos hemorrágicos (como en las hemorragias intracraneales).

Por todas estas circunstancias, los pacientes precisan una monitorización frecuente de su estado de anticoagulación mediante la medición del INR, y el subsiguiente ajuste de dosis, con el objetivo de alcanzar y mantener unos niveles de anticoagulación adecuados.

Limitación	Implicación clínica
Requieren monitorización frecuente para mantener una actividad anticoagulante adecuada (INR: 2-3 en la FA no valvular)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se logra en las mejores series sólo en el 55-60% de los pacientes.</li> <li>- Los mejores resultados se obtienen en centros especializados en terapia anticoagulante, lo que incrementa el coste del proceso</li> <li>- Las frecuentes consultas y extracciones tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes.</li> </ul>
Estrecho margen terapéutico	Riesgo de complicaciones trombóticas (infradosificación) o hemorrágicas (sobredosificación)
Comienzo de acción lento	Según los niveles basales de factores VitK-dependientes, se necesitan 3-6 días para alcanzar un estado adecuado de anticoagulación (periodo ventana en riesgo de tromboembolia)
Existencia de polimorfismos comunes	Determinan una sensibilidad aumentada o bien resistencia a los dicumarínicos
Farmacocinética y farmacodinámica imprevisibles	Variabilidad interindividual en dosis y metabolismo (efecto anticoagulante impredecible que requiere monitorización)
Vida media muy larga (40-48h)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede tener relevancia en el caso de complicación hemorrágica o enfermedad hemorrágica intercurrente o intervención quirúrgica</li> <li>- En estos casos, la suspensión del tratamiento es compleja y a menudo obliga a terapias concomitantes con heparina</li> </ul>
Múltiples interacciones con otros fármacos, productos sanitarios y alimentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incrementa el riesgo de complicaciones</li> <li>- Dificulta la adherencia al tratamiento</li> </ul>

**Tabla 6.** Limitaciones al uso terapéutico de los anticoagulantes orales dicumarínicos.

	Fármacos	Alimentos	Productos naturales/ dietéticos
<b>Antibióticos</b>	Macrólidos, fluoroquinolonas, metronidazol, clotrimoxazol, rifampicina	Aguacate, ajo, jengibre, regaliz, verdura de hoja verde, brócoli, coles de Bruselas, mango, papaya, menta, té verde, productos de soja, frutos del bosque, castañas, anís, apio, manzanilla	Suplementos de aceite de pescado (con EPA y DHA), hierba de San Juan, vitamina E, vitamina C, vitamina K, vitamina A, Ginko biloba, hipérico sauce, ginseng, conenzima Q10, bayas de Goji
<b>Antifúngicos</b>	Fluconazol, miconazol, itraconazol		
<b>Antidepresivos</b>	ISRS, citalopram, sertralina		
<b>Antiinflamatorios</b>	Aspirina, celecoxib		
<b>Antiulcerosos</b>	Cimetidina, omeprazol		
<b>Hipolipemiantes</b>	Fibratos, lovastatina, simvastatina, fluvastatina		
<b>Antiarrítmicos</b>	Amiodarona		
<b>Otros</b>	Alopurinol, tiroxina, sulfonilureas, carbamazepina, fenitoína		

**Tabla 7.** Principales interacciones de los fármacos anti-vitamina K. DHA: ácido docosahexaenólico. EPA: ácido eicosapentaenólico. ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina

Sin embargo, el grado en que se logra mantener en rango terapéutico a estos pacientes está influenciado por múltiples factores, no sólo del propio individuo, sino también, y de forma muy relevante, por aspectos del sistema sanitario y de las circunstancias que afectan a la monitorización del INR. Así, los pacientes logran permanecer con una anticoagulación en rango terapéutico sólo la mitad del tiempo, lo que resulta de una importancia crucial, ya que los niveles infraterapéuticos se asocian con la aparición de tromboembolia, y la anticoagulación por encima del rango se correlaciona con complicaciones hemorrágicas<sup>94,95</sup>.

Por estas y más razones, el uso de ACO dicumarínicos para la prevención de la tromboembolia en la FA ha presentado numerosos obstáculos, y sus resultados no han sido óptimos. Aunque algunos de estos problemas pueden llegar a solventarse con mejoras en los sistemas de atención a los pacientes y de monitorización del tratamiento, no parece plausible solucionar con estas estrategias todas las importantísimas necesidades médicas no cubiertas que ahora existen con estos fármacos. Con el objetivo de satisfacer estas necesidades, durante las últimas décadas se ha producido una amplia búsqueda de mejores agentes terapéuticos para la prevención de la tromboembolia en los pacientes con FA, que ha llevado a la aparición de toda una generación de ACOD con una nueva diana terapéutica, la inhibición

directa y electiva de algún factor de la cascada de la coagulación, en lugar de la reducción indirecta de la síntesis hepática de proteínas procoagulantes circulantes<sup>96-99</sup>. Estos agentes bloquean selectivamente factores clave de la coagulación (trombina, factor X-activado) y, por tanto, bloquean la conversión de fibrinógeno en fibrina. Estos efectos en la hemostasia van dirigidos a inhibir la trombina, bien directamente (Dabigatrán), bien en fases previas que impidan o regulen su formación por bloqueo directo del factor X-activado (Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán). Estos inhibidores directos de factores de la coagulación presentan ventajas de acción frente a los inhibidores indirectos, y por su escasa unión a proteínas plasmáticas no se ven afectados por las grandes cantidades de factor IV presentes en los trombos ricos en plaquetas, por lo que su efecto es mucho más predecible<sup>96,97</sup>. Además, estos agentes tienen una vida media mucho más corta que los dicumarínicos (horas, en lugar de días, es decir, son rápidamente reversibles), lo que, unido a sus características farmacocinéticas, escasas interacciones y efecto anticoagulante potente, rápido (su inicio de acción es tan rápido como el de las heparinas subcutáneas) y predecible a dosis fijas, los acercan mucho a la figura del ACO “ideal” (tabla 8).

Propiedades	Implicación clínica
Administración oral	Facilitar el cumplimiento terapéutico
Efecto anticoagulante potente	Elevada efectividad en la reducción de episodios de tromboembolia
Acción rápida	Reducir ventana de riesgo sin anticoagulación efectiva sin necesidad de terapias asociadas con heparina
Inhibición de una única diana terapéutica de forma directa (no mediada por la inhibición de síntesis de factores)	Efecto más potente, predecible y homogéneo
Actuación tanto frente al factor libre en plasma como al unido al coágulo	
Efecto y farmacocinética predecibles a dosis fija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar la necesidad de monitorización rutinaria (repercusión en la calidad de vida)</li> <li>- Sin ajuste de dosis</li> <li>- Sin variabilidad inter- o intraindividual</li> </ul>
Semivida de eliminación corta	De utilidad ante complicaciones hemorrágicas, sobredosificación o realización de intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos
Baja tasa de unión a proteínas plasmáticas	No se unen al factor IV circundante al trombo: respuesta predecible
Adecuado perfil de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas</li> <li>- Sin efectos adversos que limiten la adherencia al tratamiento</li> <li>- Ventana terapéutica amplia: margen de seguridad grande en un rango de dosis</li> </ul>
Baja proporción de interacciones con otros fármacos, productos sanitarios o alimentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facilitar la adherencia</li> <li>- Evitar complicaciones hemorrágicas</li> <li>- Evitar deterioro de la calidad de vida</li> </ul>
Existencia de preparados que antagonicen su acción (antídoto)	Utilidad en complicaciones hemorrágicas/sobredosificación/cirugía urgente
Precio asequible	Asumible por el paciente y el Sistema Nacional de Salud: mayor facilidad de prescripción y adherencia.

Tabla 8. Propiedades que debe cumplir un anticoagulante para una máxima utilidad clínica

### 1.10.2.2 Anticoagulantes orales directos y ensayos clínicos

En los últimos años se han desarrollado ACOD, realizándose diferentes ensayos clínicos con cada uno de ellos, que se detallan a continuación.

Las características de los diferentes ACOD se muestran en la tabla 9.

	DABIGATRÁN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
<b>Diana terapéutica</b>	Ila	Xa	Xa	Xa
<b>Profármaco</b>	Sí	No	No	No
<b>Administración</b>	Oral	Oral	Oral	Oral
<b>Pico de acción</b>	2 horas	3 horas	3 horas	1-2 horas
<b>Vida media</b>	12-17 horas	7-11 horas	9-14 horas	9-11 horas
<b>Posología</b>	150mg/12 h 110mg/12 h en: - >80 años - Riesgo HD - Verapamilo - FG: 30-60ml/min	20mg/24 h 15mg/24 h si: - FG: 15-50ml/min	5mg/12 h 2,5/12 h si 2 de los siguientes: - >80 años - Creatinina >1,5mg/dl - Peso < 60Kg	60mg/24 h 30mg/24 h si: - Peso < 60Kg - FG: 30-50ml/min - Toma de Verapamilo, quinidina o dronedarona
<b>Biodisponibilidad</b>	6%	80%	60%	>50%
<b>Monitorización</b>	No	No	No	No
<b>Eliminación renal Biliar-Fecal</b>	80% 20%	66% (35% activo) 33%	25% 70%	35%
<b>Unión a proteínas</b>	3%	>90%	87%	54%
<b>Dializable</b>	Sí	No	No	No
<b>Transporte de GpP</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Metabolismo Cyt P450 2<sup>a</sup>4</b>	No	30%	15%	<5%

**Tabla 9.** Características de los NACOs. FG: Filtrado glomerular; Cyt: citocromo; GpP: glicoproteína P; HD: hemorragia digestiva.

#### 1.10.2.2.1. Dabigatran

Dabigatran etexilato es un profármaco que, tras su absorción oral, se convierte en la forma activa dabigatrán. Es un péptido mimético sintético, potente y competitivo que se une de forma reversible, y por tanto actúa como un inhibidor selectivo y reversible de la trombina tanto libre como ligada al trombo. Cuando se administra por vía oral, alcanza una concentración máxima a los 60-120 minutos, su vida media es de 8 horas tras una dosis única y de 12 horas tras múltiples dosis. Se elimina sin transformar por vía renal en el 90% de los casos, y por vía biliar en un porcentaje situado entre un 5% y un 10%. La distribución en tejidos es rápida: su concentración plasmática disminuye a menos del 30% a las 4-6 horas de su ingestión. La variabilidad

entre individuos presenta un coeficiente de varianza del 28%, y en un mismo individuo, del 15%, lo que soporta su efecto a dosis fijas por su predecible farmacocinética, incluso en ancianos. Su absorción no se ve interferida por los alimentos; de hecho, se recomienda su administración concomitante con alimentos o bebidas (a excepción del pomelo, que puede reducir su efecto) para mejorar la tolerancia gástrica, en parte reducida por la aparición de pirosis o epigastralgia en algunos pacientes, en relación con la cubierta de ácido tartárico que tiene el preparado para facilitar su absorción. En relación con las interacciones medicamentosas, no tiene interferencia con el sistema del citocromo P450, lo que le proporciona un buen perfil para asociaciones con otros fármacos. Es un sustrato del sistema de la glicoproteína P, por lo que interacciona con los sustratos de la misma (amiodarona, verapamilo o claritromicina). Se liga sólo en el 35% a proteínas, lo que permite que sea un fármaco dializable y que tenga pocas interacciones en su farmacodinámica. La biodisponibilidad del dabigatrán no se altera en pacientes con insuficiencia hepática moderada, pero, sin embargo, se duplica en los sujetos de edad avanzada, muy probablemente debido a una menor eliminación renal del fármaco. Por ello se recomienda explorar la integridad de la función renal en pacientes de edad avanzada y tener precaución en la administración de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal. Sus efectos se pueden cuantificar a través del tiempo parcial de tromboplastina parcial activada (TTPA), en especial cuando se sospecha sobredosificación, ya que es muy sensible a dosis supraterapéuticas. El dabigatrán prolonga el tiempo de ecarina y el tiempo de tromboplastina diluido con plasma (TTd) de una forma dependiente de la dosis, por lo que constituyen los test de laboratorio más adecuados para evaluar las concentraciones de dabigatrán<sup>96,97,99</sup>.

Los datos de eficacia y seguridad con Dabigatrán que han motivado su aprobación en la prevención de la tromboembolia en pacientes con FA no valvular provienen del ensayo clínico RE-LY<sup>100</sup>.



## **Estudio RE-LY**

### **Diseño**

Es un estudio multicéntrico, multinacional, en fase III, aleatorizado con adjudicación ciega de eventos (no enmascarado), que incluye grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 y 150mg 2 veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con FA y  $\geq 1$  factor de riesgo de tromboembolia (riesgo de moderado a alto).

### **Objetivos**

El objetivo principal de este estudio fue determinar si el dabigatrán era no inferior a la warfarina (INR diana 2-3) en la reducción de la aparición de la variable principal de eficacia (aparición de ictus o embolia arterial sistémica). También se analizaron la superioridad estadística. Las variables secundarias de eficacia fueron ictus (isquémico, hemorrágico, no incapacitante e ictus incapacitante/fatal), embolismo sistémico, mortalidad global y vascular. Otras variables a estudio eran IAM, embolia pulmonar y hospitalización. Las variable principal de seguridad fue la hemorragia mayor definida como reducción de niveles de hemoglobina al menos 2g/dl, transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes o hemorragia sintomática con afectación de órgano crítico. Sangrado con riesgo vital fue una categoría de hemorragia mayor que consiste en sangrado fatal, hemorragia intracraneal sintomática, hemorragia con descenso de hemoglobina al menos 5g/dl, hemorragia que requiere transfusión de al menos 4 concentrados de hematíes o necesidad de ionotrópicos/cirugía.

### **Población**

En total, 18.133 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años, 63% varones, puntuación de escala CHADS<sub>2</sub> de 2,1 y un seguimiento medio de 2 años. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico medido por el método de Rosendaal fue de un 64,4%.

## Eficacia

La tasa de ictus y embolias sistémicas por año fue del 1,69% en el grupo con Warfarina, del 1,53% en el grupo de Dabigatrán 110mg (RR = 0,91; IC 95%: 0,74-1,11;  $p < 0,001$  para no inferioridad) y del 1,11% en el grupo de Dabigatrán 150mg (RR = 0,66; IC 95%: 0,53-0,82;  $p < 0,001$  para superioridad). La tasa de ictus isquémico fue del 1,20%/año para la Warfarina, del 1,34%/año para el Dabigatrán 110mg ( $p = 0,35$ ) y del 0,92%/año para el Dabigatrán 150mg ( $p = 0,03$ ; RR = 0,69). La tasa de ictus hemorrágico por año fue del 0,38% en el grupo de Warfarina; del 0,12% con Dabigatrán 110mg ( $p < 0,001$ ; RR = 0,31); y del 0,10% con Dabigatrán 150mg ( $p < 0,001$ ; RR = 0,40). No hubo diferencias en mortalidad global ni por cualquier causa.

## Seguridad

La tasa de hemorragia mayor por año fue del 3,36% en el grupo de Warfarina, frente al 2,71% en el grupo de Dabigatrán 110mg ( $p = 0,003$ ; RR = 0,80) y el 3,11% en el grupo de Dabigatrán 150mg ( $p = 0,31$ ). La tasa de sangrado menor con warfarina fue del 16,37%/año; con dabigatrán 110mg del 13,16%/año ( $p = 0,001$ ; RR = 0,79); y con dabigatrán 150 mg del 14,84%/año ( $p = 0,005$ ; RR = 0,91). La tasa de sangrado gastrointestinal con warfarina fue del 1,02%/año; del 1,12%/año con dabigatrán 110 mg ( $p = 0,43$ ); y del 1,51%/año con dabigatrán 150mg ( $p < 0,001$ ; RR = 1,50).

La aparición de sangrado total (mayor y menor) con Warfarina fue del 18,15%/año; con Dabigatrán 110mg del 14,62%/año ( $p < 0,001$ ; RR = 0,78); y con Dabigatrán 150mg del 16,42%/año ( $p = 0,002$ ; RR = 0,91).

## Otros resultados

Los pacientes con Warfarina presentaron dispepsia en el 5,8% de los casos, frente al 11,8% y 11,3% de los tratados con Dabigatrán 110mg y 150mg, respectivamente ( $p < 0,001$  cada uno respecto a la warfarina). No existieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la aparición de otros efectos adversos, incluidos los trastornos en la bioquímica hepática. Los autores refieren un beneficio clínico neto con Warfarina del 7,64%/año, del 7,09%/año con

Dabigatrán 110mg ( $p = 0,10$ ) y del 6,91%/año con Dabigatrán 150mg ( $p = 0,04$ ;  $RR = 0,91$ ).

## Conclusión

La dosis de Dabigatrán de 150mg fue superior a la de Warfarina en la prevención del ictus, con un riesgo hemorrágico similar y mayor riesgo hemorrágico gastrointestinal, pero menor riesgo de hemorragia cerebral. La dosis de Dabigatrán 110mg no fue inferior a la de Warfarina en la prevención del ictus con menor riesgo hemorrágico. (Tabla 10)

## Otros estudios con Dabigatran

**RE-ALING<sup>101</sup>:** Estudio aleatorizado en fase II para comparar Dabigatran y Warfarina tras el implante de una prótesis valvular mecánica. Se incluyeron 470 pacientes que, tras el implante de una prótesis mecánica en posición mitral (un brazo inmediatamente tras la cirugía y otro a los 3 meses de la misma), fueron aleatorizados 2:1 a Dabigatran (150, 220, 300mg) o Warfarina (INR 2,5-3,5) con un diseño no enmascarado y un seguimiento de 12 semanas. El estudio fue detenido precozmente por un exceso de complicaciones tanto en forma de tromboembolia (Ictus, trombosis protésica) como de hemorragia (en particular hemopericardio en el grupo de tratamiento precoz tras el implante). Por ello, su uso está contraindicado en los pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas.

**RE-VERSE AD<sup>102</sup>:** Estudio de cohortes prospectivo diseñado para evaluar la seguridad de Idarucizumab y su capacidad para revertir los efectos anticoagulantes de Dabigatran. Se administraron 5g intravenosos de Idarucizumab en pacientes en tratamiento con Dabigatrán que acuden a las Urgencias de los hospitales con sangrado grave (grupo A; 51 pacientes) o en aquellos que requirieron un procedimiento con alto riesgo de sangrado de forma urgente, no demorable 8 horas (grupo B; 39 pacientes). El objetivo primario es evaluar el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante del dabigatrán en 4 horas después de la administración del fármaco a estudio. Como objetivo secundario se encuentra la restauración de la hemostasia. El tiempo de trombina diluida fue normal en el 98% de los pacientes del grupo A que

fueron evaluados y en el 93% de los del grupo B. El tiempo de ecarina se normalizó en el 89% y el 88% respectivamente. Fallecieron en total 18 pacientes, 9 en cada grupo, siendo 10 de causa vascular, incluyendo 5 sangrados fatales. Las causas de fallecimiento se deben a la que provocó el ingreso cuando ocurrieron en las primeras 96 horas, pero las muertes posteriores se relacionan con comorbilidades presentes en los pacientes. Cinco pacientes presentaron fenómenos trombóticos (entre 2 y 26 días desde el tratamiento) pero en ninguno se había reanudado la anticoagulación.

**REDUAL-PCI<sup>103</sup>**: Evaluación de doble terapia con Dabigatran vs triple terapia con warfarina en pacientes con FA que son sometidos a implante de stent. Actualmente en reclutamiento. NCT02164864.

**REGISTRO MEDICARE<sup>104</sup>**: Se trata de un registro retrospectivo en vida real en el que se identificó a aquellos pacientes de >65 años beneficiarios del sistema Medicare en EE.UU. en los que se inició Dabigatran o Warfarina para el tratamiento de FANV entre octubre de 2010 y diciembre de 2012. Para la comparación de ambos tratamientos se empleó emparejamiento por índice de propensión (propensity score matching), de tal forma que finalmente el estudio constó de dos grupos de 67207 pacientes (uno tratado con Warfarina el otro con Dabigatran), similares en cuanto a características basales y con un seguimiento total de 37597 pacientes/año. Los autores concluyen que los resultados observados en el ensayo clínico RE-LY para la dosis de 150mg de Dabigatran se reproducen en esta población de pacientes tratados en la práctica clínica “real”. En comparación con Warfarina, Dabigatran 150mg se asocia a una reducción del ictus isquémico, de la hemorragia intracraneal y de la mortalidad (en el RE-LY la reducción de mortalidad con Dabigatran no alcanzó la significación estadística,  $p = 0,051$ ) y a un incremento de la hemorragia gastrointestinal mayor sin diferencias en el sangrado mayor global. Además, el trabajo sugiere que, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio, probablemente las mujeres mayores de 85 años sean el subgrupo de pacientes menos beneficiados por el tratamiento con Dabigatran.

#### 1.10.2.2.2 Rivaroxaban

El Rivaroxabán es un inhibidor potente directo, selectivo y reversible del factor Xa. Se une al centro activo del factor Xa y lo inhibe de manera reversible y competitiva, tanto el factor Xa libre en el plasma como el Xa unido al coágulo en el complejo protrombinasa<sup>98</sup>. Este dato es discriminativo en su efecto farmacológico con el de los inhibidores indirectos del factor Xa, como el fondaparinux, que no puede inactivar el factor Xa ya unido al coágulo. Por tanto, el rivaroxabán también será eficaz inhibiendo la actividad del complejo protrombinasa, ya que en él coincide, además del factor Va y las plaquetas, el propio factor Xa. La inhibición del factor Xa por rivaroxabán es dependiente de la concentración, tiene alta potencia y sensibilidad y actúa inhibiendo la formación de trombina a partir de protrombina e inhibe de forma dosis-dependiente al factor tisular. El rivaroxabán se absorbe por vía oral y su biodisponibilidad es superior al 80%. Cuando se administra concomitantemente con la alimentación, hay un discreto incremento de su absorción, sin relación con los tipos de alimentos, y además facilita una menor variabilidad en las concentraciones. Tras la administración de dosis múltiples, equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica, el pico plasmático se consigue a las 3 horas, y la semivida es de 5-9 horas en adultos jóvenes y de 11-13 horas en ancianos. Se metaboliza por el citocromo P450 3A4 y se excreta un 33% por vía renal sin metabolizar, y el resto de forma inactiva por vía renal y en heces en partes iguales. Sus interacciones con fármacos y alimentos son muy escasas, lo que es de gran valor en la práctica clínica. Los estudios en fase I han demostrado que ni el sexo ni la edad ni la masa corporal son factores que modifiquen las concentraciones y la excreción de Rivaroxabán, lo que permite que sea utilizado en un gran número de sujetos (Tabla 9)<sup>99</sup>. El perfil farmacocinético de Rivaroxabán no se ve afectado en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A), aunque sí se afecta en pacientes con insuficiencia hepática más avanzada (Child-Pugh B y C). Debido a su eliminación renal, el Rivaroxabán debe administrarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave. Como otros inhibidores directos del factor Xa, prolonga el TP y el INR, con una sensibilidad que depende del tipo de reactivo utilizado, y reduce el TTPA. Aunque el INR carece de utilidad en la monitorización del tratamiento, el TP tiene un buen valor predictivo negativo, lo que puede ser de utilidad en la clínica. El

mejor test para monitorizar su concentración en plasma es la dosificación de unidades de inhibición del factor Xa (anti-Xa).

Los datos de eficacia y seguridad con rivaroxabán que han motivado su aprobación en la prevención de la tromboembolia en pacientes con FA no valvular provienen del ensayo clínico ROCKET-AF<sup>105</sup>.

## **Estudio ROCKET-AF**

### **Diseño**

Estudio en fase III prospectivo, multicéntrico, multinacional, doble ciego con doble enmascaramiento: en una rama se administró Warfarina para mantener el INR entre 2-3 y, en la otra, Rivaroxabán 20mg/24h (15mg/24h si el aclaramiento de creatinina era de 30-49mL/min). Para mantener el enmascaramiento, los pacientes asignados a la rama del Rivaroxabán recibían placebo de Warfarina y seguían unos controles simulados de INR, con cambios de dosis del placebo.

### **Objetivos**

El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad del Rivaroxabán frente a la warfarina. La variable principal de eficacia fue la combinación de ictus y embolismo sistémico. Las variables secundarias de eficacia incluían el compuesto de ictus, embolia sistémica o muerte por causa cardiovascular; compuesto de ictus, embolia sistémica, muerte por causa cardiovascular o IAM; y componentes individuales de las variables anteriores. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevantes. Otros episodios de sangrados que no cumplieron los criterios anteriores fueron clasificados como episodios menores.

Los resultados se presentan sobre 3 tipos de poblaciones:

- El análisis de la población “por protocolo”: pacientes que han recibido al menos una dosis del tratamiento asignado y además con adherencia al protocolo sin cometer ninguna violación mayor del mismo.

- El análisis de la población en tratamiento: pacientes que han recibido al menos una dosis del tratamiento asignado. Es la población para análisis de seguridad, pero que en este estudio se emplea también para eficacia.
- El análisis “por intención de tratar”: evalúa los resultados según el brazo de tratamiento que se asignó en la aleatorización y mide hasta el final del periodo de seguimiento. Incluye, por tanto, a aquellos pacientes que abandonaron el tratamiento por diferentes razones (incluidos los efectos adversos y problemas de adherencia) y a aquellos que lo completaron.

### **Población**

Se incluyeron 14.264 pacientes, la exposición media al tratamiento fue de 590 días (1,6 años) y el periodo de seguimiento medio de 707 días (1,94 años). En este estudio, los pacientes presentaban un riesgo mayor de ictus, con una media de edad ligeramente superior, una media de puntuación CHADS<sub>2</sub> más elevada (media de 3,48), una mayor proporción de pacientes con ictus previo (55%) y una menor calidad de control de la Warfarina que en el estudio RE-LY (TIT del 55 frente al 64% en el RE-LY).

### **Eficacia**

En el análisis de eficacia, el objetivo de eficacia (ictus o embolia sistémica) se observó en el 1,7% pacientes/año de los tratados con Rivaroxabán y en el 2,2% pacientes/año de los tratados con Warfarina (HR = 0,79; IC 95%: 0,66-0,96;  $p < 0,001$ ). Al realizar el análisis por intención de tratar, el objetivo de eficacia se observó en el 2,1% pacientes/año en el grupo del Rivaroxabán y el 2,4% pacientes/año en el grupo de la Warfarina (HR = 0,88; IC 95%: 0,74-1,03;  $p < 0,001$  para no inferioridad;  $p = 0,12$  para superioridad).

### **Seguridad**

La hemorragia mayor o no mayor pero clínicamente relevante se observó en el 14,9%/año de los pacientes tratados con Rivaroxabán y en el 14,5%/año de los tratados con Warfarina (HR = 1,03; IC 95%: 0,96-1,11;  $p = 0,44$ ), con una significativa reducción del sangrado intracraneal (el 0,5 frente al 0,7%;  $p = 0,02$ ) y la hemorragia mortal (el 0,2 frente al 0,5%;  $p = 0,003$ ) en el grupo tratado con Rivaroxabán. En este

grupo se registraron más pacientes con descensos de hemoglobina superiores a 2g/dL y más transfusiones que en el grupo tratado con Warfarina (el 2,8 vs. el 2,3%/año;  $p = 0,02$ ; y el 1,6 vs. el 1,3%/año;  $p = 0,04$ ). También se encontró una tasa superior de hemorragia gastrointestinal en el grupo del Rivaroxabán que en el de la Warfarina ( $p < 0,001$ ). En cambio, las hemorragias en localizaciones anatómicas consideradas críticas (intracraneales, intraespinales, intraoculares, pericárdicas, intraarticulares, intramusculares con compromiso compartimental o retroperitoneal) fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron Rivaroxabán (0,8 vs. 1,2%/año;  $p = 0,007$ ). No se encontró mayor incidencia de dispepsia en el grupo de pacientes tratados con Rivaroxabán que en el de Warfarina, ni de otros efectos adversos no hemorrágicos (incluidas las alteraciones en la bioquímica hepática).

## **Conclusión**

Rivaroxabán, a dosis de 20 mg en una sola toma diaria (15 mg/día si existe insuficiencia renal), tiene una eficacia similar a los fármacos AVK para la prevención de eventos isquémicos, con una incidencia equiparable de hemorragias graves (y una franca reducción de la tasa de hemorragias intracraneales y mortales) y una mayor tasa de hemorragia gastrointestinal (Tabla 10).

## **Otros resultados**

Los resultados de eficacia y seguridad mostrados por el Rivaroxabán fueron consistentes en los diferentes grupos preespecificados de análisis: edad, género, peso corporal, puntuación CHADS<sub>2</sub>, función renal (excluyendo aclaramiento de creatinina  $< 30$  mL/min), antecedentes de insuficiencia cardíaca, diabetes o patrón temporal de la FA (paroxística, persistente o permanente). Se analizaron 245 pacientes en los que se realizó una cardioversión (51% eléctrica, 49% farmacológica) durante el seguimiento del estudio ROCKET-AF. Las tasas de embolia poscardioversión y muerte fueron muy bajas y sin diferencias entre los brazos de Rivaroxabán y Warfarina. Por tanto, parece ser una alternativa a la anticoagulación convencional para la prevención de la tromboembolia durante la restauración del RS. También se analizaron 79 pacientes en los que se realizó ablación con catéter durante el estudio, y tampoco se encontraron diferencias en las variables de eficacia o seguridad<sup>106</sup>. Entre aquellos con insuficiencia



renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-49ml/min) se encontraron tasas más altas de ictus y hemorragia total comparados con los pacientes con función renal normal, pero la eficacia y la seguridad del Rivaroxaban frente a la Warfarina fueron consistentes con las mostradas en la serie global del estudio tratada con 20mg/día.

### Otros estudios con Rivaroxaban

**X-Vert<sup>107</sup>**: es el primer estudio prospectivo aleatorizado de un ACOD en pacientes con FA que van a ser sometidos a cardioversión electiva, comparado con AVK. Se asignaron 1.504 pacientes a Rivaroxabán (20mg una vez al día, 15 mg si el aclaramiento de creatinina estaba entre 30 y 49mL/min) o a una dosis ajustada de antagonistas de AVK en una proporción 2:1. Los investigadores seleccionaron o bien una estrategia de cardioversión temprana (periodo objetivo de 1-5 días tras la aleatorización) o retrasada (3-8 semanas). El objetivo primario de eficacia fue un compuesto de ictus, ataque isquémico transitorio, embolismo periférico, infarto de miocardio, y muerte cardiovascular. El objetivo primario de seguridad fue el sangrado mayor. El objetivo primario de eficacia ocurrió en 0,51% en el grupo de Rivaroxabán y en 1,02% en el grupo de AVK [RR 0,50; IC 95% 0,15-1-73]. Rivaroxabán se asoció con un tiempo significativamente reducido para realizar la cardioversión comparado con AVK ( $p<0,001$ ). El sangrado mayor ocurrió en 6 pacientes (0,6%) en el grupo Rivaroxabán y en 4 pacientes (0,8%) en el grupo AVK (RR 0,76; IC 95% 0,21-2,67). Por tanto, Rivaroxaban parece ser una alternativa efectiva y segura a los AVK y que podría permitir una cardioversión temprana.

**ANNEXA-R<sup>108</sup>**: Andexanet es un antídoto específico, de acción rápida, aún no comercializado, para realizar una reversión urgente de inhibidores del factor Xa. Se trata de un estudio en fase II en la cual tras la infusión del antídoto se consiguieron reducir el efecto del Rivaroxaban tras la misma en un 92%. El estudio en fase III (ANNEXA-4<sup>109</sup>) se incluyeron a 67 pacientes de los cuales 32 recibían Rivaroxaban (dosis media diaria 20mg), 31 apixaban (dosis media diaria 5mg) y 4 recibían enoxaparina. La principal localización del sangrado fue gastrointestinal (49%) e intracraneal (42%). Entre los pacientes que estaban con Rivaroxaban, la actividad del

anti-factor Xa se redujo un 93% tras la administración de un bolus de Andexanet seguido de una infusión del mismo durante 2 horas. El estudio se encuentra el curso y estos son datos de análisis hasta la fecha.

**PIONEER AF-PCI<sup>110</sup>**: Estudio que explora dos estrategias de Rivaroxaban (15mg + un antiagregante inhibidor P2Y<sub>12</sub>; 2,5mg cada 12 horas + doble antiagregación) y una con AVK + doble antiagregación en pacientes con FA que son sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. Los grupos de Rivaroxaban se asociaron a menores tasas de sangrados clínicamente relevantes que aquellos del grupo de AVK sin objetivarse mayores tasas de eventos tromboembólicos.

**XANTUS<sup>111</sup>**: es el primer estudio internacional, prospectivo, observacional de pacientes tratados con Rivaroxaban en la práctica clínica real en pacientes con FA no valvular. Se incluyeron pacientes en los que se iniciaba ACO con Rivaroxaban. Se incluyeron 6.784 pacientes tratados con Rivaroxaban en 311 centros en Europa, Israel, y Canadá. La edad media de los pacientes fue 71,5 años (rango 19–99), 41% fueron mujeres, y en el 9,4% estaba documentada la presencia de insuficiencia renal moderada o severa (FG<50 mL/min). El score CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc fue de 2,0 y 3,4, respectivamente; 859 (12,7%) de los pacientes tenían un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 0 o 1. El tiempo medio de seguimiento fue de 329 días. Respecto a los eventos registrados, el sangrado mayor ocurrió en 128 pacientes (2,1 hemorragias por cada 100 pacientes tratados durante un año), 118 fallecieron (1,9 muertes por cada 100 pacientes tratados-año), y 43 sufrieron un ictus (0,7 por 100 pacientes-año). Por tanto, Rivaroxaban demuestra su eficacia en la práctica clínica en la prevención del ictus por FA no valvular, con tasas de complicaciones algo inferiores a las reportadas en el ROCKET-AF.

#### 1.10.2.2.3 Apixaban

Apixaban es un inhibidor directo, selectivo y reversible del factor Xa que se une directamente al lugar activo del factor Xa con una elevadísima afinidad, ejerciendo por este mecanismo sus efectos anticoagulante y antitrombótico. Apixabán ejerce

directamente su acción sin requerir una biotransformación previa y no necesita la presencia de antitrombina para manifestar su acción anticoagulante. Al igual que el Rivaroxabán, inhibe el factor Xa libre y el que está unido en el complejo protrombinasa. Tiene cierta afinidad por el trombo unido al factor X activado y también inhibe la formación de trombina<sup>96</sup>. El apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria, sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. El fármaco se absorbe por vía oral y su biodisponibilidad es superior al 50%. Tras la administración de dosis múltiples, equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica, el pico plasmático se consigue a las 3h y su semivida puede oscilar entre 8 y 15 h. Se metaboliza por dos vías, la del CYP3A4 y el sistema CYP450, y se elimina en un 25% por vía renal y el resto por las heces. Es sustrato para el sistema de glicoproteínas P transportadoras, por lo que interaccionará con los fármacos que también sean sustratos de este sistema, aunque de forma mínima (tabla 9). En voluntarios sanos, Apixabán prolonga de forma dosis-dependiente el TP y correlaciona bien con los niveles plasmáticos del fármaco, lo que puede ser de utilidad ante la aparición de complicaciones hemorrágicas y la eventualidad de sobredosificación o cirugía urgentes, pero no permite dosificar el fármaco. A dosis terapéuticas, tiene poco o ningún impacto sobre el TTPA. Como con el Rivaroxabán, el mejor test para monitorizar su concentración en plasma es la dosificación de unidades de inhibición del factor Xa (anti-Xa).

Los datos de eficacia y seguridad con Apixabán, que han motivado su aprobación en la prevención de la tromboembolia en pacientes con FA no valvular, provienen de los ensayos clínicos AVERROES<sup>112</sup> y ARISTOTLE<sup>113</sup>.

## **Estudio AVERROES**

### **Diseño**

Estudio prospectivo, multinacional, multicéntrico, con doble enmascaramiento en fase III que comparó Apixabán 5mg/12h (2,5 mg/12 h si se cumplían 2 o más de los siguientes: peso<60 kg, edad>80 años o creatinina sérica>1,5 mg/dl) con AAS (de 81 a

324mg/día, según criterio del investigador) en la prevención del ictus en pacientes con FA para quienes no se consideraba adecuada la Warfarina, basándose en unos criterios preespecificados.

## **Objetivos**

El estudio fue diseñado para valorar la efectividad y seguridad del Apixabán frente al tratamiento con AAS en pacientes con FA no valvular. La variable principal de eficacia fue la combinación de ictus (isquémico o hemorrágico) y embolismo sistémico. Las variables secundarias de eficacia fueron las anteriores por separado, IAM y mortalidad por causa vascular o por cualquier causa. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor (hemorragia clínicamente significativa acompañada de uno o más de los siguientes: disminución de la hemoglobina de 2 o más g/dl durante un periodo de 24 horas, transfusión de 2 o más unidades de hematíes, sangrado de sitio crítico como intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdico, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental o retroperitoneal, o una hemorragia mortal.

## **Población**

Se incluyeron 5.599 pacientes con una edad media de 69,9 años, el índice CHADS<sub>2</sub> medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes había sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio (uso en prevención secundaria). El seguimiento medio fue de 14 meses. Las razones o criterios preespecificados por los que se consideró adecuada la Warfarina en los pacientes incluidos en el estudio fueron: incapacidad/imposibilidad para conseguir valores INR dentro del intervalo requerido (42,6%), rechazo por el paciente del tratamiento con AVK (37,4%), índice CHADS<sub>2</sub> de 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), grave duda sobre la adherencia a las instrucciones del tratamiento con AVK (15,0%) y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%).

## **Eficacia**

El objetivo de eficacia (ictus o embolia sistémica) se observó en el 1,6%/año en el grupo de Apixabán y el 3,7%/año en el grupo de AAS (HR = 0,45; IC 95%: 0,32-0,62; p

< 0,001). Las tasas de mortalidad fueron del 3,5%/año en el grupo del Apixabán y del 4,4%/año en el grupo del AAS (HR = 0,79; IC 95%: 0,62-1,02; p = 0,07).

### **Seguridad**

La hemorragia mayor se observó en el 1,4%/año en el grupo de Apixabán y el 1,2%/año en el grupo de AAS (HR = 1,13; IC 95%: 0,74-1,75; p = 0,57). Los sangrados intracraneales ocurrieron en el 0,4%/año en el grupo del Apixabán y el 0,5%/año en el grupo del AAS. No se observaron diferencias entre los diferentes subgrupos de sangrado.

### **Otros resultados**

La variable compuesta secundaria (ictus, embolia sistémica, infarto de miocardio, muerte por causa vascular o hemorragia mayor) apareció con menor frecuencia en el brazo de tratamiento con Apixabán (5,3 vs. 7,2%/año con AAS; HR = 0,74; p = 0,003 en análisis por intención de tratar) a expensas de disminución de embolia e ictus. Los pacientes tratados con Apixabán también presentaron una tasa inferior de hospitalizaciones por causa cardiovascular (12,6 vs. 15,9%/año con AAS; p = 0,001) y de efectos adversos graves (22 vs. 27% con AAS; p = 0,001).

### **Conclusión**

El estudio tuvo que suspenderse prematuramente al observarse una clara superioridad del Apixabán: los pacientes que recibían Apixabán mostraban menos eventos tromboembólicos sin incremento del riesgo hemorrágico, en comparación con el grupo del AAS. Este dato es de gran importancia en la práctica diaria, y ha contribuido a relegar el papel de la antiagregación como profilaxis de la tromboembolia en la FA no valvular, ya que los ACOD son mucho más eficaces sin asociar mayor riesgo de hemorragia. Los autores concluyeron que el Apixabán asociaba un beneficio clínico neto muy sustancial en pacientes con FA y riesgo de tromboembolia que no son candidatos al tratamiento con AVK (Tabla 10).

## **Estudio ARISTOTLE**

### **Diseño**

Estudio prospectivo, multinacional, multicéntrico, con doble enmascaramiento en fase III que compara Apixabán 5mg/12 h (2,5mg/12 h si se cumplían 2 o más de los siguientes: peso < 60kg, edad > 80 años o creatinina sérica > 1,5mg/dL) con Warfarina (INR entre 2-3) en pacientes con FA no valvular y riesgo moderado-elevado de tromboembolia.

### **Objetivos**

El objetivo principal de este estudio fue determinar si Apixabán era no inferior a la Warfarina en la reducción de la aparición de la variable principal de eficacia: aparición de ictus (hemorrágico o isquémico) o embolia arterial sistémica. También se analizaron la superioridad estadística, las variables de seguridad (aparición de hemorragia: total, mayor –y su localización–, intracraneal y menor según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia), otros efectos adversos (en especial la hepatotoxicidad), la aparición de infarto de miocardio y la mortalidad global.

### **Población**

Se incluyó a 18.201 pacientes, con una edad media de 70 años, una puntuación CHADS<sub>2</sub> media de 2,1 y una proporción de uso en prevención secundaria (pacientes con ictus o AIT previo) del 19%. El seguimiento medio fue de 20 meses. En cuanto a la calidad del tratamiento anticoagulante, el TIT en el grupo de la Warfarina fue del 62%, según el método de Rosendaal. Es muy importante recalcar que en este estudio se incluyeron pacientes con un nivel más bajo de función renal que en los demás ensayos con ACOD (la cifra límite de aclaramiento de creatinina fue de 15mL/min).

## **Eficacia**

La tasa combinada de ictus isquémico o hemorrágico y embolia sistémica fue del 1,27%/año en el grupo del Apixabán y el 1,60%/año en el grupo de la Warfarina (HR = 0,79; IC 95%: 0,66-0,95;  $p < 0,001$  para no inferioridad;  $p = 0,01$  para superioridad).

## **Seguridad**

La tasa de sangrado mayor fue más baja en el grupo del Apixabán que en el de la Warfarina (2,13 vs 3,09%/año; HR = 0,69; IC 95%: 0,60-0,80;  $p < 0,001$ ) y la tasa de ictus hemorrágico fue menor (0,24 vs. 0,47%/año; HR = 0,51; IC 95%: 0,35-0,75;  $p < 0,001$ ). Presentaron similares tasas de hemorragia gastrointestinal (Apixabán: 0,76%/año; Warfarina: 0,86%/año;  $p = 0,3$ ). En el análisis por intención de tratar, el Apixabán mostró una reducción del 27% en la aparición de hemorragia mayor.

## **Otros resultados**

Se objetivó una menor mortalidad por cualquier causa en el grupo del Apixabán (3,52 frente al 3,94% con Warfarina; HR = 0,89; IC 95%: 0,80-0,99;  $p = 0,047$ ). No hubo diferencias en la aparición de efectos adversos no hemorrágicos, alteraciones en la bioquímica hepática. La tasa de IAM fue inferior con Apixabán, pero no alcanzó significación estadística. También se redujo el número de hospitalizaciones por causa cardiovascular respecto a la Warfarina.

## **Conclusión**

Apixabán ofrece mejores resultados que la ACO con warfarina. Es superior en eficacia y seguridad (menor tasa de hemorragia mayor e intracraneal con similares tasas de hemorragia gastrointestinal) y, además, asocia una reducción significativa en la mortalidad global. Estos hallazgos convierten al Apixabán en una alternativa adecuada a los AVK en la profilaxis de la tromboembolia en pacientes con FA no valvular (Tabla 10).

## **Otros análisis y análisis de subpoblaciones**

En el estudio ARISTOTLE se analizaron en varias subpoblaciones preespecificadas la efectividad y seguridad del Apixabán frente a la Warfarina: edad,

género, peso (con ajuste de dosis), IC, DM, insuficiencia renal, diferentes patrones temporales de la FA (paroxística, persistente y permanente) y prevención secundaria. En todos ellos, el Apixabán mostró los mismos beneficios que en la población global (p de interacción 0,10).

### **Apixabán y la insuficiencia renal.**

Resulta de especial interés el análisis de los pacientes con insuficiencia renal, ya que, es el ensayo clínico que incluyó pacientes con cifras más bajas de aclaramiento de creatinina (incluidos aquéllos realizados a finales del pasado siglo con Warfarina, en los que se excluyó de forma sistemática a los pacientes con FG inferior a 30mL/min). En este subanálisis se observa que, en los pacientes con FA, la insuficiencia renal se asocia con un incremento en la aparición de eventos cardiovasculares y de hemorragia. Comparado con la Warfarina, el Apixabán reduce las tasas de ictus, muerte por cualquier causa y sangrado mayor con independencia de la función renal; de hecho, los pacientes con deterioro de la función renal tratados con Apixabán son los que tienen la mayor reducción de la tasa de sangrado mayor<sup>114</sup>. Este dato puede tener una gran relevancia en la práctica clínica, ya que la insuficiencia renal es una barrera esgrimida en contra de la prescripción de los ACOD.

### **Otros estudios con Apixaban**

**APPRAISE-2**<sup>115</sup>: El objetivo es investigar si Apixaban añadido al tratamiento antiagregante estándar tras la fase aguda (>7 días) de un SCA de alto riesgo puede reducir la aparición de eventos isquémicos. Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, que compara Apixaban a una dosis de 5mg dos veces al día, con placebo, en pacientes con SCA y por lo menos dos factores de riesgo adicionales (edad > 65 años, DM, IAM en los últimos 5 años, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, IC clínica o una FEVI < 40%, insuficiencia renal, o ausencia de revascularización tras el SCA), añadido a la terapia antiagregante estándar. La variable principal de eficacia fue la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACV isquémico. El resultado principal de seguridad fue la hemorragia mayor, de



acuerdo con la definición TIMI. El ensayo fue interrumpido antes de tiempo tras la inclusión de 7.392 pacientes debido a un aumento de eventos de sangrado mayor con Apixaban sin una clara reducción de eventos isquémicos recurrentes. Tras una mediana de seguimiento de 241 días, el objetivo primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico se produjo en 279 de los 3.705 pacientes (7,5%) asignados al Apixaban (13,2 casos por 100 pacientes-año) y en 293 de los 3687 pacientes (7,9%) asignados al placebo (14,0 casos por 100 pacientes-años) (RR con Apixaban 0,95; IC 95%: 0,80 a 1,11;  $p = 0,51$ ). El resultado principal de seguridad de hemorragia grave se produjo en 46 de los 3.673 pacientes (1,3%) que recibieron al menos una dosis de Apixaban (2,4 eventos por 100 pacientes-año) y en 18 de los 3.642 pacientes (0,5%) que recibieron al menos una dosis de placebo (0,9 eventos por 100 pacientes-años) (RR con Apixaban 2,59, IC 95%: 1,50 a 4,46;  $p=0,001$ ). Además se observaron un mayor número de casos de hemorragia intracraneal y mortal con Apixaban que con el placebo. Por tanto, la adición de Apixaban, a una dosis de 5mg dos veces al día, a la terapia antiagregante estándar, en pacientes de alto riesgo después de un SCA, aumentó el número de eventos de sangrado mayor, sin una reducción significativa de eventos isquémicos recurrentes.

**ANNEXA-A**<sup>108</sup>: Andexanet es un antídoto específico, de acción rápida, aún no comercializado, para realizar una reversión urgente de inhibidores del factor Xa. Se trata de un estudio en fase II en la cual tras la infusión del antídoto se consiguieron reducir el efecto del Apixaban tras la misma en un 94%. El estudio en fase III (ANNEXA-4<sup>109</sup>) se incluyeron a 67 pacientes de los cuales 32 recibían Rivaroxaban (dosis media diaria 20mg), 31 Apixaban (dosis media diaria 5mg) y 4 recibían enoxaparina. La principal localización del sangrado fue gastrointestinal (49%) e intracraneal (42%). Entre los pacientes que estaban con apixaban, la actividad del anti-factor Xa se redujo un 93% tras la administración de un bolus de Andexanet seguido de una infusión del mismo durante 2 horas. El estudio se encuentra en curso y estos son datos de análisis hasta la fecha.

**AUGUSTUS**<sup>116</sup>: estudio para determinar la seguridad de apixaban vs AVK en pacientes con FA no valvular y se encuentran en tratamiento antiagregante por SCA. Se encuentra en reclutamiento de pacientes. NCT02415400.

**ARTESiA**<sup>52</sup>: el objetivo es determinar si el tratamiento con apixaban comparado con AAS reduce el riesgo de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA subclínica detectada por dispositivos y factores de riesgo embólico. Se encuentra en reclutamiento de pacientes. NCT01938248.

**ESTUDIOS EN VIDA REAL:** existen varios trabajos de Apixaban en el mundo real. Cabe destacar el de Amin et al<sup>117</sup> en el cual incluye 70796 pacientes no tratados, 3762 con Apixaban, 2677 con Dabigatran, 8740 con Rivaroxaban y 21081 con Warfarina. Los pacientes que iniciaban tratamiento con Apixaban o Warfarina tenían mayor puntuación de la escala HASBLED y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc en comparación con los pacientes no tratados. Los pacientes con apixaban no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de sangrado mayor comparado con los no tratados en cambio, los pacientes con Dabigatran, Rivaroxaban y Warfarina tenían un mayor riesgo de sangrado mayor comparado con los pacientes sin tratamiento. Estos datos complementan los datos obtenidos en AVERROES en el que Apixaban no mostró un aumento significativo de Sangrado Mayor en comparación con AAS.

#### **1.10.2.2.4 Edoxaban**

El Edoxabán es un inhibidor directo, potente y selectivo del factor Xa. Ejerce directamente su acción sin requerir una biotransformación previa y no necesita la presencia de antitrombina para manifestar su acción anticoagulante. Al igual que Rivaroxabán y Apixabán, inhibe el factor Xa libre y el que está unido en el complejo protrombinasa. Se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza una concentración máxima a las 1-2 horas de su administración. Su biodisponibilidad es superior a 50%, la semivida de 9-11 horas y se elimina por la orina en un 35% (el resto por vía fecal). Su metabolismo por la vía del citocromo P450 3A4 es escasa (< 5%) e interacciona con el sistema de transporte de la glicoproteína P (tabla 9). Por ello, sus interacciones con otros fármacos y alimentos son muy escasas. Otra ventaja asociada es que el Edoxabán se administra en una única toma diaria. Como otros inhibidores del factor Xa, prolonga el TP de una forma dependiente de sus concentraciones plasmáticas. No existen aún

datos sobre antídotos ni su respuesta a los agentes procoagulantes (complejo protrombínico).

Los datos de eficacia y seguridad con Edoxaban que han motivado su aprobación en la prevención de la tromboembolia en pacientes con FA no valvular provienen del ensayo clínico ENGAGE AF-TIMI 48<sup>118</sup>.

## **Estudio ENGAGE AF-TIMI 48**

### **Diseño**

Se trata de un estudio prospectivo, multinacional y multicéntrico, doble ciego con 3 grupos para comparar 2 regímenes de dosis de Edoxaban (60mg al día y 30mg al día) con Warfarina (INR 2.3) en pacientes con FA no valvular y riesgo moderado-alto de tromboembolia. En los pacientes de ambos grupos de Edoxaban, la dosis se reducía a la mitad si presentaba alguno de los siguientes criterios: estimación de FG de 30-50ml/min, peso  $\leq$  60Kg o uso concomitante de verapamilo, quinidina o dronedarona. Se volvería a dosis estándar si durante el seguimiento desaparecía la condición por la que se redujo.

### **Objetivos**

El objetivo principal de este estudio fue determinar si ambas dosis de Edoxaban eran no inferior a la Warfarina en la reducción de la aparición de la variable principal de eficacia: aparición de ictus (hemorrágico o isquémico) o embolia arterial sistémica. También se analizaron la superioridad estadística, las variables de seguridad (aparición de hemorragia: total, mayor –y su localización–, intracraneal y menor según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia), la aparición de infarto de miocardio y la mortalidad global y cardiovascular.

### **Población**

Se incluyó a 21.105 pacientes (7.036 a Warfarina, 7,035 a edoxaban 60mg y 7.034 a edoxaban 30mg), con una edad media de 72 años, una puntuación CHADS<sub>2</sub> media de 2,8 y una proporción de uso en prevención secundaria (pacientes con ictus o

AIT previo) del 28,5%. El seguimiento medio fue de 2,8 años. En cuanto a la calidad del tratamiento anticoagulante, el TRT en el grupo de la Warfarina fue del 68,4%.

### **Eficacia**

La tasa combinada de ictus isquémico o hemorrágico y embolia sistémica fue del 1,18%/año en el grupo de Edoxaban 60mg ( $p<0,001$ ; no inferioridad), 1,61%/año en el grupo de Edoxaban 30mg ( $p<0,005$ ; no inferioridad) y 1,50%/año en Warfarina. En el grupo de Edoxaban 60mg se objetivaron tasas similares de ictus isquémicos (1,25 vs 1,25%/año;  $p=0,97$ ) con disminución de ictus hemorrágicos (0,26 vs 0,47%/año;  $p<0,001$ ). Con la dosis de 30mg se objetiva una tasa mayor de ictus isquémicos con respecto a warfarina (1,77 vs 1,25%/año;  $p<0,001$ ) pero con menor tasa de ictus hemorrágicos (0,47 vs 0,16%/año;  $p<0,001$ ).

### **Seguridad**

La tasa de sangrado mayor fue más baja en ambos grupos de edoxaban comparado con warfarina (2,75 vs 3,43%/año; HR=0,80; IC 95%: 0,71-0,91;  $p<0,001$  para Edoxaban 60mg y 1,61 vs 3,43%/año; HR=0,47; IC 95%: 0,41-0,55;  $p<0,001$  para Edoxaban 30mg). La tasa de sangrado gastrointestinal fueron mayores en el grupo de Edoxaban 60mg comparado con warfarina (1,51 vs 1,23%/año; HR=1,23; IC 95%: 1,02-1,50;  $p=0,03$ ) y menores en el grupo de Edoxaban 30mg (0,82 vs 1,23%/año; HR=0,67; IC 95%: 0,53-0,83;  $p<0,001$ ).

### **Otros resultados**

Se objetivó una menor mortalidad de causa cardiovascular tanto en el grupo de edoxaban 60mg como en el grupo de edoxaban 30mg comparado con warfarina (2,74 vs 3,17 con warfarina; HR 0,86 [0,77-0,97;  $p=0,013$ ] y 2,71 vs 3,17 con warfarina; HR 0,85 [0,76-0,96;  $p=0,008$ ]) y por cualquier causa en el grupo de edoxaban 30mg (3,80 vs 4,35 con warfarina; HR 0,87 [0,79-0,96;  $p=0,006$ ]). No hubo diferencias en la tasa de IAM.

## Conclusión

Edoxaban 60mg ofrece mejores resultados que la ACO con warfarina con respecto a la eficacia y seguridad, con disminución de mortalidad cardiovascular aunque presenta mayores tasas de sangrado gastrointestinal. Debido al mayor número de eventos isquémicos con edoxaban 30mg esta dosis no ha sido aprobada para la prevención de eventos tromboembólicos en FA no valvular (salvo ajuste de 60mg) (Tabla 10).

## Otros estudios con Edoxaban.

**ENSURE-AF<sup>119</sup>**: se trata de un estudio abierto, aleatorizado, prospectivo, multicéntrico y ciego con respecto a los objetivos para comparar edoxaban con warfarina en pacientes con FA que van a ser sometidos a CVE para valorar su eficacia y seguridad en la prevención de ictus y otras complicaciones embólicas. La estratificación se hizo también randomizando los pacientes a la estrategia de ecocardiograma transesofágico (ETE) previa y CVE precoz, o no ETE y CVE tres semanas después de comenzar la anticoagulación. El objetivo primario de eficacia fue un compuesto de ictus, embolia sistémica, infarto miocardio y mortalidad cardiovascular, analizada por intención de tratar. El objetivo primario de seguridad fue la aparición de sangrado mayor y sangrado clínicamente no relevante en pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. El seguimiento fue de 28 días con el fármaco de estudio después de la cardioversión más 30 días para evaluar la seguridad. Fueron incluidos 2.199 pacientes (1.095 a edoxaban y 1.104 a enoxaparina-warfarina). La media de edad fue de  $64 \pm 10,54$  años y la puntuación media de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $2,6 \pm 1,4$ . El TRT en el grupo de warfarina fue de  $70,8\% \pm 27,4$ . El objetivo primario se produjo en cinco (<1%) pacientes en el grupo de edoxabán frente a 11 (1%) en el grupo de enoxaparina-warfarina (OR 0,46; IC del 95% 0,12-1,43). El objetivo primario de seguridad se produjo en 16 (1%) de 1067 pacientes que recibieron edoxabán frente a 11 (1%) de los 1.082 pacientes que recibieron enoxaparina-warfarina (OR 1,48; IC del 95% 0,64-3,55). Los resultados fueron independientes del tipo de anticoagulación usado y de la estrategia guiada o no por ETE. Los autores concluyen que edoxaban es

un alternativa eficaz y segura frente a la mejor estrategia convencional posible de warfarina y enoxaparina y podría permitir la realización de CVE precoz.

	RE-LY	ROCKET-AF	AVERROES	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
<b>Nº pacientes</b>	18.113	14.264	5.599	18.201	20.500
<b>Diseño</b>	Aleatorizado abierto, adjudicación ciega de eventos	Doble ciego, doble enmascaramiento	Doble ciego, doble enmascaramiento	Doble ciego, doble enmascaramiento	Doble ciego, doble enmascaramiento
<b>Fármaco</b>	Dabigatrán 150mg/12h Dabigatrán 110mg/12h	Rivaroxaban 20mg/24h (15mg/24h si CCr: 30-49ml/min)	Apixaban 5mg/12h (2,5/12h si 2 factores: edad > 80 años, peso < 60Kg o CCr > 1,5mg/dl)	Apixaban 5mg/12h (2,5/12h si 2 factores: edad > 80 años, peso < 60Kg o CCr > 1,5mg/dl)	Edoxaban 60mg/12h (30mg si 1 factor: CCr: 30-50ml/min, ≤60Kg, uso de verapamilo o quinidina) Edoxaban 30mg/12h (15mg si 1 factor: CCr: 30-50ml/min, ≤60Kg, uso de verapamilo o quinidina)
<b>Comparador</b>	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)	AAS 80-325mg/24h	Warfarina (INR 2-3)	Warfarina (INR 2-3)
<b>TRT</b>	64%	55%	ND	62,2%	68,4%
<b>Población</b>	FA + ≥ 1FR ictus	FA + ≥ 2FR ictus	FA + ≥ 1FR ictus (y contraindicación warfarina)	FA + ≥ 1FR ictus	FA + ≥ 2FR ictus
<b>CHADS<sub>2</sub> (media)</b>	2,2	2,1	3,48	2,1	2,8
<b>Antecedente Ictus/AIT</b>	20,3%	19,9%	55%	14%	28,1%
<b>Edad (años)</b>	71,4	71,5	73	71	72
<b>Resultados</b>	2009	2010	2010	2011	2013
<b>Variable principal de eficacia</b>	Ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica (fármaco vs comparador, por intención de tratar)				
	1,1 vs 1,69%/año (p<0,001; RRR: 34%; NNT=66)	1,53 vs 1,69%/año (p=0,41)	2,12 vs 2,4%/año (p=0,12)	1,6 vs 3,7%/año (p<0,001; RRR: 55%)	1,27 vs 1,6%/año (p<0,001; RRR:24%; NNT=168)
<b>Ictus isquémico</b>	0,93 vs 1,22 (0,76, 0,59–0,97; p= 0,03)	1,34 vs 1,22(1,10, 0,88–1,37; p= 0,42)	1,34 vs 1,42(0,94; 0,75–1,17; p= 0,581)	1,1 vs 3,0 (0,37, 0,25–0,55; p<0,001)	0,97 vs 1,05(0,92, 0,74–1,13; p= 0,42)
<b>Ictus hemorrágico</b>	0,10 vs 0,38 (0,26, 0,14–0,49; p<0,001)	0,12 vs 0,38 (0,31, 0,17–0,56; p<0,001)	0,26 vs 0,44 (0,59; 0,37–0,93; p= 0,024)	0,2 vs 0,3 (0,67, 0,24–0,55; p=0,45)	0,24 vs 0,47 (0,51, 0,35–0,75; p<0,001)
<b>Hemorragia mayor</b>	3,40 vs 3,61(0,94, 0,82–1,08; p= 0,41)	2,92 vs 3,61(0,80, 0,70–0,93; p= 0,003)	3,60 vs 3,45(1,04; 0,90–2,30; p= 0,58)	1,4 vs 1,2 (1,13, 0,74–1,75; p=0,57)	2,13 vs 3,09(0,69, 0,60–0,80; p<0,001)
<b>Hemorragia intracraneal</b>	0,32 vs 0,77 (0,42, 0,29–0,61; p<0,001)	0,23 vs 0,77 (0,29 0,19–0,45; p<0,001)	0,49 vs 0,74 (0,67; 0,47–0,93; p= 0,02)	0,4 vs 0,4 (0,85, 0,38–1,90; p=0,69)	0,33 vs 0,80 (0,42, 0,30–0,58; p<0,001)
<b>Hemorragia digestiva</b>	1,60 vs 1,09 (1,48, 1,19–1,86; p<0,001)	1,13 vs 1,09 (1,04, 0,82–1,33; p= 0,74)	2,00 vs 1,24 (1,61; 1,30–1,99; p< 0,001)	0,4 vs 0,4 (0,86, 0,4–1,86; p=0,71)	0,76 vs 0,86 (0,89, 0,70–1,15; p= 0,37)
<b>Infarto de miocardio</b>	0,81 vs 0,64 (1,27, 0,94–1,71; p= 0,12)	0,82 vs 0,64 (1,29, 0,96–1,75; p= 0,09)	0,91 vs 1,12 (0,81; 0,63–1,06; p= 0,12)	0,8 vs 0,9 (0,86, 0,50–1,48; p=0,59)	0,53 vs 0,61 (0,88, 0,66–1,17; p= 0,37)
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>	3,64 vs 4,13 (0,88, 0,77–1,00; p= 0,051)	3,75 vs 4,13 (0,91, 0,80–1,03; p= 0,13)	1,87 vs 2,21 (0,85; 0,70–1,02; p= 0,07)	3,52 vs 3,94 (0,89, 0,80–0,99; p= 0,047)	3,99 vs 4,35 (0,92, 0,83–1,01; p= 0,08)

**Tabla 10.** Principales ensayos clínicos en fase III con nuevos anticoagulantes orales en la prevención de tromboembolismos en la fibrilación auricular no valvular

## Subanálisis de valvulopatías

Posteriormente se han publicado subanálisis de los principales ensayos clínicos de los ACOD con respecto a los pacientes con valvulopatías, manteniéndose los mismos resultados que en el ensayo clínico general, por lo que el uso de ACOD en pacientes con FA y enfermedad valvular (excluyendo prótesis mecánicas y estenosis mitral significativa) se presenta como una alternativa segura y eficaz<sup>120–123</sup>.

## 1.11 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ACOD. CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES DE USO

### 1.11.1 Ventajas de los ACOD

Los ACOD difieren significativamente de AVK en su aparición de interacciones, la vida media, la necesidad de supervisión, no necesidad de monitorización, así como la disponibilidad de antídotos en caso de sangrado excesivo (tabla 11). En algunos casos, estas diferencias pueden traducirse en una eficacia similar con una mayor facilidad de administración y un menor riesgo de hemorragia. Sin embargo, la eficacia y el riesgo de sangrado dependen de variables del paciente, tales como el cumplimiento y los medicamentos que interactúan, y todas las decisiones deben ser individualizados teniendo en cuenta estos factores.

- Rapidez de acción: a diferencia de los AVK, los ACOD ejercen un efecto anticoagulante a las pocas horas de la ingesta del mismo, mientras que los AVK tardan varios días en alcanzar niveles objetivos.
- Menos riesgo de sangrado: en general, todas las causas de mortalidad por ACOD parecen ser menor que los AVK, sobre todo por una disminución de hemorragia intracraneal fatal<sup>124</sup>.
- Monitorización: Los AVK tienen un rango terapéutico relativamente estrecho y la relación dosis-respuesta es muy variable, dependiendo de una gran variedad de factores, estas características conducen a la necesidad de un seguimiento de los tiempos de coagulación para optimizar el rango óptimo de dosis terapéuticas y prevenir sangrados<sup>125,126</sup>. La dosis se ve afectada por la biodisponibilidad, dieta y comorbilidades del paciente, sobre todo en agudizaciones de enfermedades crónicas. A diferencia, los ACOD se utilizan generalmente sin seguimiento de los niveles de fármaco o de los tiempos de coagulación. Esto puede ser una ventaja para los pacientes en los que la monitorización continua sea una carga. Queda por determinar si la

monitorización de los niveles de ACOD puede mejorar aún más su eficacia y seguridad.

- Farmacocinética: la farmacocinética de los AVK se ve afectada por el nivel de la ingesta de AVK, así como la inducción de los citocromos hepáticos. Por lo tanto, el efecto los AVK puede ser alterado por cambios en la dieta, la administración de otros medicamentos, trastornos gastrointestinales, y la reducción de la ingesta oral. Los pacientes con dificultad para controlar el INR pueden beneficiarse de un ACOD debido a que estos agentes tienen menos variabilidad en el efecto del fármaco para una dosis determinada administrada que los AVK. Los pacientes idóneos para los ACOD en este aspecto son aquellos con interacciones farmacológicas inevitables (como necesidad frecuente de antibióticos o un gran número de medicaciones concomitantes y variables) o un mal control de INR sin explicación. Sin embargo, es importante determinar que el INR lábil con AVK no sea debido a un mal cumplimiento, que puede ser más fácil de controlar para los AVK que con los ACOD en algunas circunstancias.
- Interacciones farmacológicas: los AVK tienen gran número de interacciones con otros fármacos, productos sanitarios y alimentos, lo que dificulta tanto el cumplimiento como el mantenimiento del rango terapéutico y se relaciona con la aparición de complicaciones, tanto en forma de tromboembolia por reducción de su efecto como de hemorragia por potenciación del mismo. Para paliar estas consecuencias se dispone del sencillo control de la actividad anticoagulante mediante la determinación del INR, que permite ajustar la dosis del ACO dicumarínico. Sin embargo, con los ACOD la situación es diferente, ya que como todo medicamento son susceptibles de presentar interacciones farmacológicas, pero la información disponible es menos extensa que con los AVK (en relación con su menor experiencia de uso) y los test de laboratorio no son útiles para dosificar los ACOD en caso de interacción<sup>96,127</sup>. En términos generales, los ACOD apenas tienen interacciones ni farmacológicas ni con la



dieta; sin embargo, hay que tener en cuenta que los cuatro son sustrato de la glicoproteína P y que los fármacos anti-Xa además se metabolizan en parte por el citocromo P450 3A4, por lo que se pueden producir interacciones a ese nivel<sup>96</sup>. La glicoproteína P es un transportador que funciona como una bomba de flujo que dificulta la absorción de determinadas sustancias; así, los inhibidores de la misma aumentan la absorción, por lo que causan incremento en las concentraciones plasmáticas, y los inductores de la glicoproteína P las disminuyen. De este modo, los inhibidores (como los antimicóticos azólicos sistémicos) incrementan la exposición de los ACOD y pueden contribuir al desarrollo de complicaciones hemorrágicas, y los inductores como la Rifampicina la disminuyen y pueden reducir su acción anticoagulante (con riesgo de tromboembolia)<sup>96-98,127</sup>. Por otro lado, el Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban además se metabolizan por el sistema del citocromo P450 3A4, que parece actuar de forma sinérgica con la glicoproteína P incrementando la biodisponibilidad de los fármacos y, por tanto, el riesgo teórico de hemorragia. Aunque es posible que los fármacos que tengan efecto en los dos sistemas se vean afectados de más interacciones que los que sólo afecten a uno, de momento no existe evidencia que soporte esta afirmación en la práctica diaria<sup>96,97</sup>. Estos fármacos son seguros con la gran mayoría de medicamentos utilizados en los pacientes cardiopatas y con amplia comorbilidad, aunque es preciso vigilar estrechamente la aparición de hemorragia en caso de administración concomitante de antiagregantes plaquetarios (recomendación común a todos los anticoagulantes) y recordar que la administración conjunta con otros anticoagulantes (orales o parenterales) está proscrita<sup>96,97</sup>.

### 1.11.2 Desventajas de los ACOD

En algunas situaciones, los AVK pueden ser preferibles a los ACOD debido a contraindicación de estos últimos (prótesis valvulares mecánicas, embarazo...). Además, los pacientes que reciben AVK con un excelente control de INR y mínimos

sangrados como efecto secundario, pueden tener poco que ganar con el cambio a un agente diferente. En muchos pacientes hospitalizados, el tratamiento con heparina es preferible, debido a una eficacia similar a los inhibidores directos de la trombina parenterales, la disponibilidad de un antídoto, y costes sustancialmente menores.

- Prótesis valvulares cardíacas: los inhibidores directos de la trombina y los inhibidores directos del factor Xa no se utilizan en pacientes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas, debido a un mayor riesgo de trombosis valvular, que pueden ser fatales<sup>101</sup>.
- Embarazo: Los ACOD no se utilizan durante el embarazo, debido a la falta de experiencia clínica en este contexto; la heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el preferido en la mayoría mujeres embarazadas que requieren un anticoagulante. Si un paciente, en tratamiento con ACOD se queda embarazada, se debe cambiar a HBPM inmediatamente.
- Insuficiencia renal: Mención especial merece la existencia de insuficiencia renal, ya que constituye un factor limitante mayor para su uso en la práctica clínica, toda vez que los pacientes con FA no valvular son con frecuencia ancianos y/o asocian comorbilidad muy relevante que les hace proclives (por las propias enfermedades o los tratamientos concomitantes de las mismas) al deterioro de la función renal<sup>128</sup>. Los pacientes anticoagulados con insuficiencia renal asocian un incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, hasta el punto de que se considera un factor de riesgo independiente para el mismo en todas las guías de práctica clínica<sup>40,96,129</sup>. De hecho, en los ensayos clínicos que sentaron las bases de la indicación de los fármacos AVK como profilaxis de la tromboembolia en la FA no valvular, se excluyó sistemáticamente a los pacientes con un  $CCr < 30 \text{ mL/min}$  (su aceptación actual por parte de las agencias reguladoras y guías de práctica clínica se basa en la experiencia clínica acumulada y los resultados de registros)<sup>129</sup>. Queda clara, por tanto, la enorme

relevancia de la determinación y vigilancia de la función renal cuando se prescribe y controla a los pacientes con tratamiento anticoagulante; hay que resaltar que tan importante como conocer la función renal al inicio del tratamiento con cualquier ACO resulta su vigilancia a lo largo del tiempo, ya que pueden presentar enfermedades (depleción de volumen por pérdidas o redistribución del volumen intravascular) o recibir tratamientos intercurrentes (diuréticos, IECAS, ARAII, antiinflamatorios no esteroideos) que pueden deteriorar la función renal e incrementar el riesgo de hemorragia. Esta norma general es válida también para los ACOD, ya que presentan un grado variable de eliminación renal (Dabigatrán 80%, Rivaroxabán 35%, Apixabán 25% y Edoxaban 50%) y, por tanto, pueden acumularse e incrementar su efecto (y el riesgo de sangrado) si la función renal se encuentra deteriorada (tabla 9). La falta de métodos para determinar adecuadamente la magnitud de la anticoagulación con los ACOD añade complejidad al uso de estos fármacos en la insuficiencia renal, particularmente en aquellos pacientes en los que la función renal puede variar dependiendo de situaciones intercurrentes (pérdida de volumen, adición de fármacos nefrotóxicos, etc.) y en situaciones en que se precise retirar los fármacos por hemorragia o procedimientos invasivos<sup>97</sup>. En el caso de los cuatro ACOD es necesario reducir la dosis si el FG se encuentra entre 30 y 50mL/min, y ninguno de los cuatro ha sido ensayado en pacientes sometidos a procedimientos de depuración extrarrenal (diálisis peritoneal o hemodiálisis), por lo que no deben utilizarse en estos pacientes<sup>100,105,113,118</sup>. El Dabigatran está contraindicado en caso de  $FG < 30 \text{ mL/min}$ , mientras que el Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban abren la puerta a pacientes con FG entre 15 y 30mL/min. Por último, es importante recalcar que, aunque el riesgo hemorrágico se eleva en todos los pacientes con insuficiencia renal (incluidos aquellos tratados con AVK), en los análisis de subpoblaciones de los ensayos en fase III con los ACOD, se mantuvo el beneficio del tratamiento de los mismos frente a Warfarina<sup>130-133</sup>. La conclusión es que hay que vigilar la función renal de los pacientes anticoagulados en la práctica diaria y ajustar las dosis y/o extremar las medidas de control en caso de objetivar un deterioro de la misma.

- Síndrome antifosfolípido: En pacientes con el síndrome antifosfolipídico que requieren anticoagulación, hay muy pocos datos sobre la eficacia de los ACOD. La heparina y los AVK son el tratamiento de elección. Actualmente se encuentra en marcha un ensayo clínico para comparar la no inferioridad del Rivaroxaban versus Warfarina en la incidencia de trombosis (arterial o venosa) confirmado mediante estudios de imagen, sangrado mayor y muerte en pacientes con esta patología<sup>134</sup>.
  
- Cumplimiento: El uso de ACOD puede ser un reto en los pacientes que no pueden tomar sus medicamentos según las indicaciones. La falta de vigilancia rutinaria y la corta vida media de estos agentes hacen que sea más difícil determinar si un paciente está tomando el tratamiento de manera adecuada. Además, la falta de una o más dosis puede dejar al paciente anticoagulado de forma inadecuada; Por el contrario, la falta de un par de dosis de AVK es poco probable que aumente sustancialmente el tiempo fuera del rango terapéutico.
  
- Trastornos digestivos: Se ha objetivado que los pacientes con dispepsia severa pueden no tolerar dabigatrán.
  
- Dosificación: Dabigatrán y Apixaban requieren dos dosis al día, lo que puede provocar un aumento de la carga para los pacientes que valoran más el tomar una sola dosis diaria de un anticoagulante. Por el contrario, Rivaroxaban y Edoxabán tienen una dosificación de una vez al día, al igual que los AVK.
  
- Costes: El tratamiento con AVK son menos costosos a corto plazo que los ACOD aunque existen algunos estudios que posicional a los ACOD en un lugar superior a los AVK con respecto al coste-efectividad<sup>135</sup>.

	AVK	NACOs
Dosis	Una vez al día	Algunos requieren dosis cada 12 horas
Restricciones dietéticas	Asegurar un nivel relativamente constante de la ingesta de VitK	Ninguno
Monitorización	INR, lo que implica visitas periódicas a centro de salud/hospital.	No requiere
Interacciones	Muchas	Rivaroxaban interacciona con Cit-3 <sup>a</sup> 4 e inhibidores de Glicoproteína-P; Dabigatran puede verse afectado por inductores/inhibidores Glicoproteína-P
Tiempo en Rango Terapéutico	Aproximadamente 65%	Aunque no están establecidos, se espera que sean superiores a los AVK
Antídoto	Varios disponibles (VitK, Plasma fresco congelado, Complejos Protrombina, Factor VIIa...)	Idarucizumab para Dabigatran y Andexanet para Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban
Monitorización en sobredosificación	INR	Tiempo de tromboplastina parcial activado para Dabigatran; Tiempo de protrombina para Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban
Efecto en comorbilidades	Interacciones en múltiples circunstancias	La función renal afecta a la farmacocinética

**Tabla 11.** Ventajas y desventajas de los anticoagulantes orales.

De modo general, los ACOD comparten las mismas contraindicaciones relativas y precauciones que cualquier fármaco antitrombótico, las cuales se pueden resumir en aquellas situaciones donde el riesgo hemorrágico del paciente esté aumentado. Estarán contraindicados en pacientes con hemorragia activa o diátesis hemorrágica importante y en caso de tratamiento concomitante con otro fármaco anticoagulante<sup>136</sup>. Por otro lado, la IR va a ser un factor limitante mayor de su uso, y también la insuficiencia hepática, especialmente si lleva asociada una coagulopatía. Además, se encuentran todos ellos contraindicados en niños, gestantes o durante la lactancia materna, ya que se excluyeron estos grupos de pacientes en todos los ensayos clínicos realizados con los ACOD. Por último, estarán también contraindicados, como cualquier otro fármaco, si existe alergia, intolerancia o hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes. Aun sin estar contraindicados, los ACOD deben emplearse con precaución y vigilar de forma estrecha la posible aparición de complicaciones (sobre todo hemorrágicas) en las siguientes situaciones<sup>40</sup>:

- Trastornos de la coagulación menores, congénitos o adquiridos.
- Hipertensión arterial grave no controlada.
- Enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa o úlcera gastrointestinal reciente (en particular, Dabigatran, Rivaroxaban y Edoxaban).
- Retinopatía vascular.
- Hemorragia intracraneal previa.
- Anomalías vasculares intramedulares o intracerebrales.
- Cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

## **1. 12 RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE FA CON RESPECTO A LA PREVENCIÓN DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS**

### **1.12.1 Guías europeas de cardiología**

Desde las publicaciones de los ensayos clínicos de los diferentes ACOD, junto con la creación de escalas de riesgo tromboembólico que estratifican mejor a los pacientes de riesgo de eventos tromboembólicos, las GPC europeas de FA han sufrido numerosos cambios desde 2010 hasta las actuales publicadas en 2016 con respecto a la indicación de la ACO y al uso de ACOD.

### **1. Guías Europeas de Práctica Clínica FA 2010<sup>1</sup>**

La identificación de los factores de riesgo clínicos de ACV, junto las indicaciones de anticoagulación oral se realizaba con la clasificación CHADS<sub>2</sub> (anteriormente descrita), ya que podía usarse como una forma inicial, rápida y fácil de memorizar de valoración de riesgo de ACV.

Debido a que la escala CHADS<sub>2</sub> no incluye muchos factores de riesgo de ACV, estas guías consideran necesario incluir otros **“modificadores del riesgo de ACV”** para una evaluación integral del riesgo de ACV:

- Factores de riesgo “mayores”: incluye ACV o AIT, la tromboembolia y la edad avanzada ( $\geq 75$  años).
- Factores de riesgo “clínicamente relevantes no mayores”: son IC (especialmente la disfunción sistólica ventricular izquierda de moderada a grave, definida arbitrariamente como FEVI  $\leq 40\%$ ), HTA o DM.
- Otros factores de riesgo “clínicamente relevantes no mayores” (previamente considerados como “factores de riesgo menos validados)”: incluyen sexo femenino, edad de 65-74 años y la enfermedad vascular (específicamente IAM, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica). Se subrayan en estas guías la importancia de que los factores de riesgo son acumulativos, y la presencia simultánea de dos o más factores de riesgo “clínicamente relevantes no mayores” justificaría un riesgo de ACV lo suficientemente elevado para requerir anticoagulación.

Este enfoque basado en factores de riesgo para los pacientes con FA no valvular es lo que actualmente se conoce como la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC.

Con todo esto, las GPC de 2010 recomiendan la escala CHADS<sub>2</sub> como una herramienta inicial, simple, y fácil de recordar, de evaluación de riesgo de ACV, especialmente adaptada para los médicos de atención primaria y no especialistas. En pacientes con una clasificación CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ , se recomienda en estas GPC un tratamiento crónico con anticoagulantes orales con dosis ajustadas (AVK) con el objeto de alcanzar un valor INR en el intervalo 2-3, a menos que esté contraindicado.

En pacientes con una clasificación CHADS<sub>2</sub> de 0-1 o cuando esté indicada una evaluación más detallada del riesgo de ACV, se recomendaba usar un enfoque más integral, basado en los factores de riesgo, que incorpore otros factores de riesgo de

tromboembolia (tabla 12, figura 7). El enfoque basado en los factores de riesgo podría expresarse también como un sistema de puntuación (la clasificación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc).

En algunos pacientes (mujeres < 65 años sin otros factores de riesgo, es decir, una clasificación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 1 entre otros) se podía considerar el tratamiento con AAS en lugar de ACO.

CATEGORÍA DE RIESGO	PUNTUACIÓN CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC	TRATAMIENTO RECOMENDADO
1 factor de riesgo “mayor” o ≥ 2 factores de riesgo “no mayores clínicamente relevantes”	≥ 2	ACO
1 factor de riesgo “no mayor clínicamente relevante”	1	ACO o AAS 75-325mg diario Preferible: ACO mejor que AAS
Sin factores de riesgo	0	AAS 75-325mg diario o ningún tratamiento antitrombótico Preferible: ningún tratamiento

Tabla 12. Enfoque para la trombopprofilaxis en pacientes con FA. Modificado de las GPC de la ESC de FA 2010.

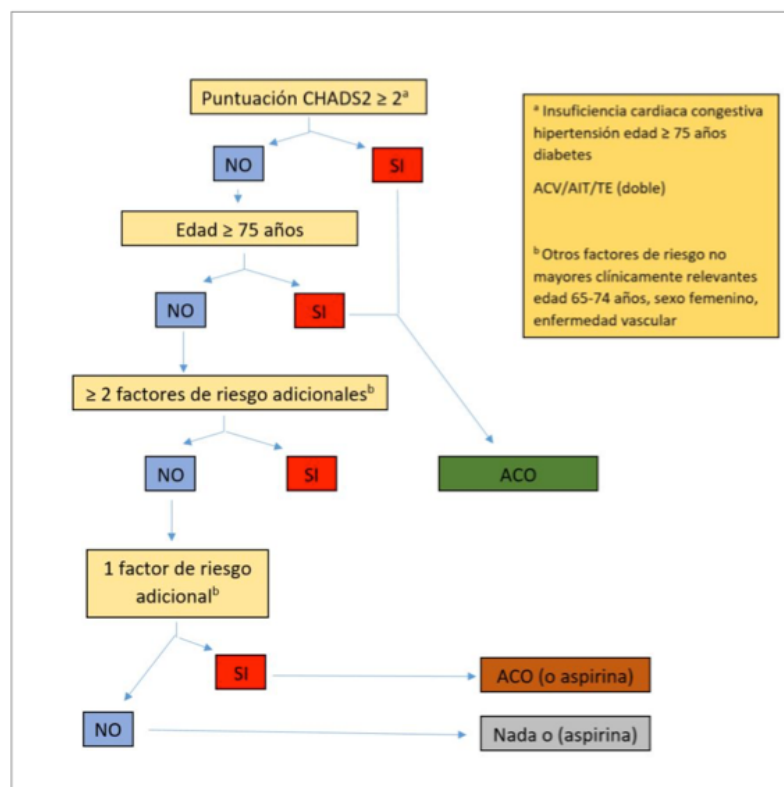


Figura 7. Diagrama de flujo sobre el uso de ACO para la prevención de los ACVs en la FA. Modificado de las GPC Europeas de FA de 2010.



## 2. Actualización de Guías Europeas de Práctica Clínica FA 2012<sup>70</sup>

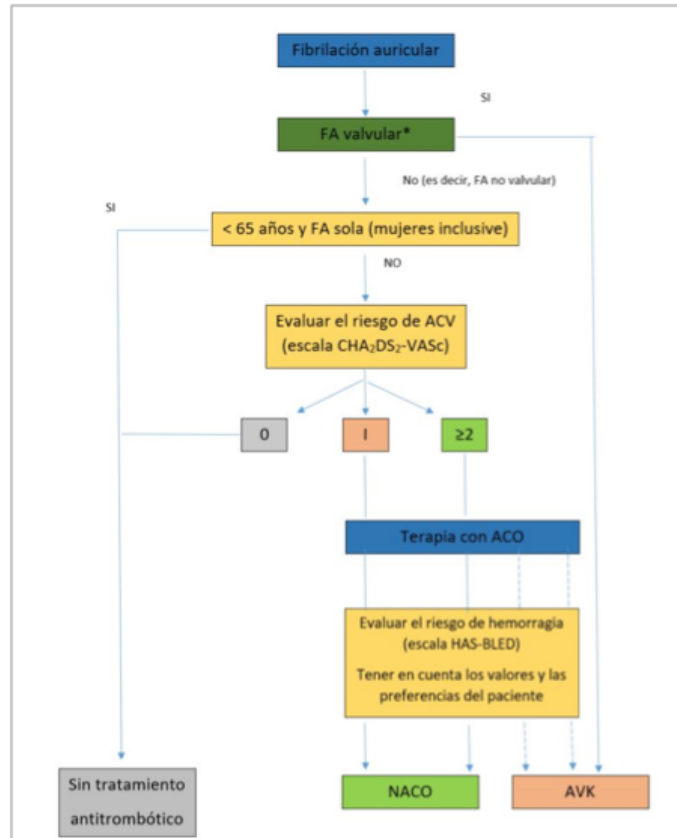
Estas guías recomiendan enérgicamente un cambio de práctica y prestar más atención a identificar a los pacientes de **“riesgo verdaderamente bajo”** con FA (es decir, edad <65 años y FA sola, que no necesitan ningún tratamiento antitrombótico), en lugar de intentar centrarse en identificar a los pacientes de “alto riesgo”. Para conseguir esto se decidió incluir más factores de riesgo comunes del ACV como parte de cualquier evaluación integral del riesgo de ACV.

Debido a que la escala CHADS<sub>2</sub> es simple, la mayoría de autores concuerdan que no incluye muchos factores de riesgo comunes del ACV y de ahí sus limitaciones. Muchos pacientes clasificados de “bajo riesgo” con la escala CHADS<sub>2</sub> (puntuación 0) tienen tasas de ACV >1,5%/año y una puntuación 0 en esta escala no identifica de manera fiable a los pacientes que padecen FA y son de **“riesgo verdaderamente bajo”**. De ahí que se recomiende a partir de entonces un abordaje basado en el factor de riesgo que defina factores de riesgo “importantes” y “clínicamente relevantes no importantes” como se expresan en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

En este momento, ya publicados los ensayos clínicos RE-LY, ROCKET-AF, AVERROES y ARISTOTLE, en la que se demostró la no inferioridad de éstos en comparación con los AVK, con más seguridad ya que limitan el número de las hemorragias intracraneales; esta actualización de las guías los recomienda sobre los AVK para la gran mayoría de los pacientes con FA no valvular.

Se recomienda la ACO a todos los pacientes con FA, excepto aquellos (tanto varones como mujeres) en riesgo bajo (edad <65 años y FA sola) o con contraindicaciones (Clase I, nivel de evidencia A) (figura 8).

La antiagregación (simple o doble) se limita a partir de aquí a los pacientes con indicación de ACO que se nieguen a tomar ninguna forma de anticoagulante.



**Figura 8.** Elección del anticoagulante. Se debería considerar terapia antiplaquetaria con AAS más Clopidogrel o, menos eficaz, AAS en monoterapia para pacientes que se niegan a tomar ningún tipo de ACO o que no toleren los anticoagulantes por razones no relacionadas con la hemorragia. Si hay contraindicaciones para ACO o la terapia antiplaquetaria, se podría considerar oclusión, cierre o escisión de la orejuela izquierda. Línea continua mejor opción; línea discontinua opción alternativa.  
\* Incluye enfermedad valvular reumática y prótesis valvulares.  
Modificado de Actualización de GPC Europeas de FA de 2012.

### 3. Guías Europeas de Práctica Clínica FA 2016<sup>40</sup>

Desde la introducción de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc se ha simplificado la decisión inicial de ACO en pacientes con FA y existe un posicionamiento claro a favor de los ACOD en estas nuevas guías. Figura 9.

- Anticoagulación en pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 0 en hombres y 1 en mujeres:
  - No se recomienda ningún tratamiento (ni anticoagulante ni antiagregación)
- Anticoagulación en pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 1 en hombres y 2 en mujeres:

- La ACO se debe considerar en hombres con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc1 y mujeres con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 2 teniendo en cuenta la reducción del riesgo de ACV, el incremento del riesgo de sangrado y las preferencias del paciente (clase IIa nivel de evidencia B). El sexo femenino, por sí solo, no incrementa el riesgo de embolias.
- Se ha demostrado que la edad (65 años o más) transmite de forma continúa y creciente, un mayor riesgo de ACV, que se potencia junto con otros factores de riesgo.
- Anticoagulación en pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 2 o más en hombres y 3 o más en mujeres:
  - Se recomienda la ACO en estos pacientes con clase I, nivel de evidencia A.

**En todos los apartados comentados anteriormente, estas GPC se inclinan a favor de los ACOD, prefiriéndolos en lugar de los AVK siempre que los pacientes sean idóneos a recibir ACOD (Clase I, nivel de evidencia A).**

**El tratamiento antiagregante es monoterapia no está recomendado para estos pacientes, independientemente del riesgo de embolias (Clase III, nivel de evidencia A).**

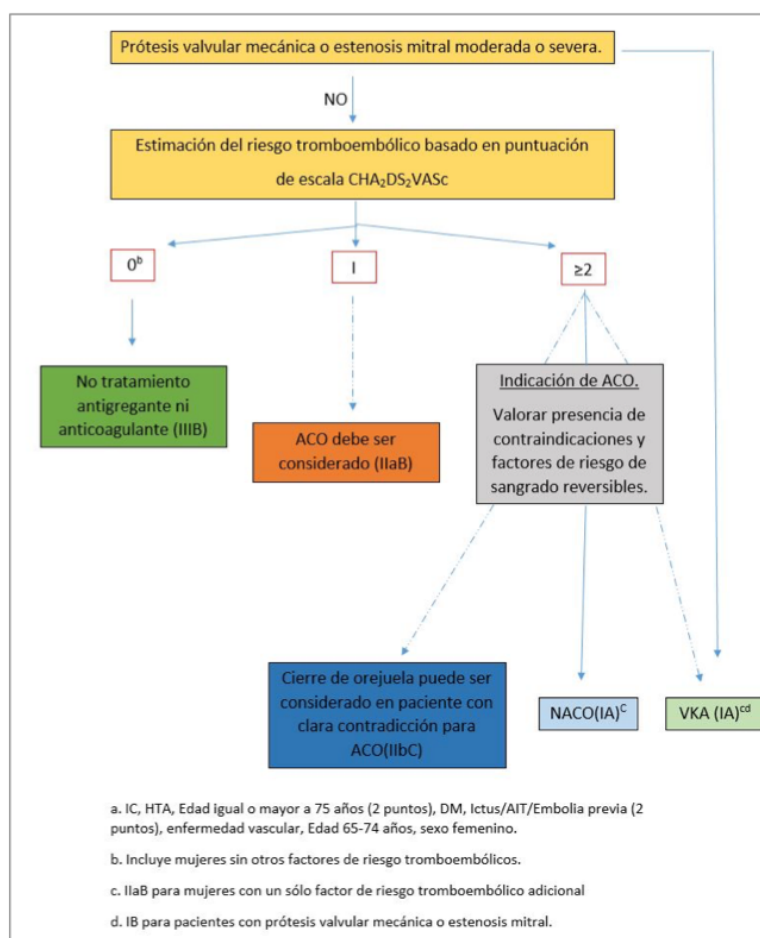


Figura 9. Esquema de prevención de ictus en FA. Modificado de GPC Europeas de FA de 2016.

### 1.12.2 Guías americanas de FA<sup>42</sup>

Las GPC Americanas de FA, publicadas en 2014 recomiendan la ACO en pacientes con FA no valvular y una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 2 o más. En las opciones se incluyen:

- Warfarina para INR 2.0-3.0 (Clase I nivel de evidencia A)
- Dabigatran (Clase I nivel de evidencia B)
- Rivaroxaban (Clase I nivel de evidencia B)
- Apixaban (Clase I nivel de evidencia B).

En aquellos pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 1 se puede considerar antiagregación, anticoagulación oral o no iniciar tratamiento (Clase IIb nivel de evidencia C).

En los pacientes con  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$  0 consideran razonable no iniciar tratamiento (clase IIa nivel de evidencia B).

**No se posicionan a favor de los ACOD salvo en el contexto en el que no se pueda mantener un INR adecuado con Warfarina (Clase I nivel de evidencia C).**

### 1.12.3 Guías NICE de FA<sup>137</sup>

Estas guías publicadas en 2014 recomienda la ACO indistintamente con cualquiera de los ACO, con preferencia por los ACOD (**“la anticoagulación puede ser con Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban o AVK indistintamente”**).

Se recomienda la ACO en pacientes con  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$  teniendo en cuenta el riesgo de sangrado.

Considerar la ACO en hombres con  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$  1 teniendo en cuenta el riesgo de sangrado.

No se recomienda la monoterapia con AAS como prevención de ictus en pacientes con FA.

## 1.13 RETOS QUE PLANTEAN LOS ACOD

### 1.13.1 Coste-beneficio/efectividad de los ACOD

El tratamiento anticoagulante se ha mostrado claramente eficaz para la reducción del ictus y otros embolismos sistémicos, en los metaanálisis que comparan el tratamiento clásico con AVK versus placebo, con una reducción del riesgo relativo de un 67%<sup>85</sup>. Sin embargo, en un amplio registro canadiense, únicamente el 10% de los pacientes ingresados por un ictus que presentaban FA tenían prescrito un tratamiento anticoagulante y estaban en rango terapéutico apropiado de anticoagulación en el momento del ingreso<sup>138</sup>. Existe por tanto un potencial preventivo de gran magnitud.

La utilización de tratamiento anticoagulante en los pacientes con FA ha mejorado en los últimos años, lo que se ha documentado en amplios registros de ámbito europeo y español<sup>139</sup>. Es probable que la reciente introducción de los ACOD esté contribuyendo a este hecho.

Donde sigue existiendo un amplio margen de mejora y este hecho, sin embargo, no se ha modificado apenas en las últimas 2 décadas, es en la calidad de la anticoagulación en los pacientes en la práctica clínica real<sup>94</sup>.

Diferentes registros y estudios ponen de manifiesto que es difícil superar el umbral de TRT del 60-65% en escenarios favorables<sup>140</sup>. Dicho de otro modo, 1 de cada 3 pacientes con ACO clásica no está bien controlado, y por tanto está expuesto a un riesgo de ictus u otros embolismo, o por el contrario problemas de sangrado, que en muchos casos podrían evitarse. Está bien documentado que los pacientes que están fuera de rango no obtienen el beneficio esperado de la ACO y que, a partir de cierto umbral, los resultados clínicos (eventos embólicos y/o hemorrágicos, mortalidad total) son iguales o peores que en los pacientes no anticoagulados con un consecuente aumento de costes<sup>64</sup>.

El tratamiento anticoagulante estándar en nuestro país se realiza sobre todo con AVK como el Acenocumarol ( $\approx$  90% de los pacientes) o la Warfarina<sup>94</sup>. La efectividad de la anticoagulación está íntimamente ligada a la estabilidad del INR, manteniendo el rango apropiado durante el mayor tiempo posible. Por tanto, si el control no es aceptable (al menos un 60% de los INR en rango), debe intentarse mejorar interviniendo sobre los aspectos que sean modificables. Aún así, sabemos que hay factores que no pueden ser modificados (inherentes al fármaco, al paciente o al entorno) y éstos son los que explican que un 30-40% de los pacientes no alcancen un nivel óptimo de anticoagulación, a pesar de un cumplimiento y seguimiento adecuados (como, por ejemplo, en el contexto de ensayos clínicos recientes)<sup>100,105,113,118</sup>.

Disponemos actualmente de los ACOD con una única diana terapéutica sobre un factor clave de la coagulación (la trombina –Dabigatran– o el factor Xa –Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban–). Estos fármacos presentan un efecto anticoagulante rápido, mantenido y predecible que permite una dosificación estándar,

sin que sean necesarios controles analíticos<sup>141</sup>. Amplios ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis han demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con FA no valvular en la prevención de ictus y otros embolismos, con similar o superior eficacia que la Warfarina y mayor seguridad de uso. Los estudios y registros del “mundo real” hasta la fecha son homogéneos con los resultados observados en los ensayos clínicos pivotaes, de modo que se refuerza el concepto de seguridad y eficacia frente a los AVK.

Cuando una nueva opción terapéutica emerge, una vez demostrada su eficacia (a través de los ensayos clínicos) y seguridad (ensayos clínicos, registros del mundo real), el paso inmediato es demostrar su coste-efectividad respecto al tratamiento convencional.

En el caso de los ACOD, la pertinencia de los estudios de coste-efectividad es máxima, ya que no sólo se enfrenta un tratamiento frente a otro, con costes directos (del fármaco) muy diferentes, sino que implica un cambio importante en el modelo de gestión del paciente anticoagulado<sup>142</sup>. El tratamiento y seguimiento de los pacientes con AVK precisa una estructura organizativa de base, ya bastante consolidada desde hace años, basada sobre todo en atención primaria y en hematología, debido a los controles periódicos necesarios del nivel de anticoagulación en cada paciente (INR), donde se implica sobre todo a los profesionales de enfermería y medicina, sin olvidar los sistemas de citación de los pacientes, o la necesidad del soporte de hematología para la interacción con atención primaria, vía fax (todavía en algunas comunidades) o mediante internet con distintos sistemas. En resumen, todo un complejo sistema, que por otro lado cuenta con la ventaja de estar ya “descontado” por su amplia implantación. Sin embargo, la realidad es que esto tiene un coste, desde el tiempo dedicado por los profesionales (a veces importante, sobre todo en pacientes no bien controlados) al coste directo de los coagulómetros portátiles y de las tiras reactivas para la medición de INR, sin olvidar el impacto sobre la calidad de vida y sobre el tiempo que invierten los pacientes y familiares en los traslados y visitas al centro sanitario, que se ve exacerbado en los pacientes con mal control por la subsiguiente reiteración en las visitas<sup>98</sup>.

Por el contrario, los ACOD son a priori más fáciles de integrar en el seguimiento habitual del paciente crónico, si bien parece lógico que su uso se acompañe de amplios

programas multidisciplinares para garantizar la mejor adherencia posible al tratamiento.

Otro aspecto a tener en cuenta es la proporción de pacientes que, debido a la dificultad o imposibilidad de monitorización y otras peculiaridades del tratamiento con AVK, han sido tradicionalmente considerados “no candidatos” a la ACO clásica y no reciben tratamiento o son tratados con antiagregantes. Habría que considerar que estos pacientes están expuestos a un riesgo de ictus aumentado que no sufrirían (o claramente menos) bajo terapia anticoagulante<sup>112</sup>.

Por otro lado, están los costes derivados de las consecuencias clínicas ligadas a una estrategia terapéutica u otra: mortalidad, incidencia de ictus u otros embolismos sistémicos, complicaciones hemorrágicas, etc. Todos estos datos se extrapolan desde los resultados de los ensayos clínicos pivotaes que han comparado Warfarina con los 4 ACOD actualmente comercializados en España y en Europa<sup>100,105,113,118</sup>.

En 2013, la revista Plos One<sup>143</sup> recoge y analiza 18 estudios publicados en revistas científicas e indexados que reúnen criterios de calidad y son apropiados para la evaluación, 44% en EE.UU., 39% en países europeos y 39% en Canadá. Los modelos, basados en el modelo de Markov en todos los casos, estudian el tratamiento de uno de los ACOD versus el comparador (Warfarina en el 94% de los casos) y se basan en cada caso en el ensayo clínico pivotal de referencia. Típicamente se asumen pacientes de 65 a 73 años de edad con un riesgo embólico moderado-alto que reciben ACO de por vida. Todos los estudios utilizan como unidad de medición los años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC), y sólo 4 modelos reportan datos de razón de coste-efectividad incremental.

En resumen, los estudios de coste-efectividad generalmente encuentran eficientes a los ACOD frente a la ACO clásica, pero la falta de ensayos clínicos directos frente a frente y las características heterogéneas subyacentes en los distintos ensayos y métodos de modelización hacen difícil determinar el agente más eficiente entre los ACOD



En el Reino Unido, Kansal et al.<sup>144</sup> evaluaron la coste-efectividad de Dabigatran frente a Warfarina, AAS o no tratamiento, en una cohorte de pacientes con FA no valvular <80 años (Dabigatran 150mg/12 horas vs. comparador) y en otra de 80 o más años (Dabigatran 110mg/12 horas vs. comparador). Se analizaron los resultados para la expectativa natural de vida de los participantes en términos de eventos clínicos, AVAC, costes totales y la razón de coste-efectividad incremental (ICER).

Los autores concluyen que el Dabigatran reduce el riesgo de ictus y de hemorragia intracraneal en comparación con la Warfarina, el AAS o la ausencia de tratamiento. Los beneficios clínicos compensan en gran medida el coste del fármaco y lo consideran eficiente como tratamiento de primera línea en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en los pacientes con FA en el ámbito del sistema sanitario público nacional del Reino Unido.

Lee et al.<sup>145</sup> en EE.UU. han estudiado la coste-efectividad del Rivaroxaban comparado con la Warfarina en la prevención del ictus en pacientes con FA. Los autores concluyen que el modelo de Markov aplicado sugiere que el tratamiento con Rivaroxaban en la prevención de ictus en pacientes con FA puede ser una alternativa coste-efectiva a la ACO clásica.

En base a los datos del estudio pivotal ARISTOTLE<sup>113</sup> y de otros estudios, se elaboró un modelo de Markov para analizar la coste-efectividad del Apixaban respecto a la warfarina desde una perspectiva del sistema Medicare en EE.UU.<sup>146</sup>. Los autores de este trabajo concluyen que el Apixaban parece eficiente respecto a la Warfarina para la prevención secundaria de ictus en pacientes con FANV.

Lo mismo ocurre con Edoxaban, diferentes estudios de coste-efectividad comparando Edoxaban con Warfarina concluyen que Edoxaban es una alternativa coste-efectiva a la Warfarina sobre todo en pacientes de moderado-alto riesgo con FA no valvular<sup>147,148</sup>.

Hay un estudio con un diseño apropiado y metodología similar a los previos en nuestro país, que ha evaluado la coste-efectividad de la utilización de los ACOD

(Dabigatran) para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular con uno o más factores de riesgo embólico, en la perspectiva del Sistema Nacional de Salud en España<sup>135</sup>. Se concluye que, desde la perspectiva de nuestro Sistema Nacional de Salud, el Dabigatran resulta una estrategia eficiente para la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular en comparación con la Warfarina y con el patrón de prescripción habitual. Desde la perspectiva de la sociedad, el dabigatrán sería además una estrategia dominante que aporta más efectividad y menores costes.

### **1.13.2 Educación sanitaria**

La falta de conocimientos relacionado con la FA entre los pacientes es común, incluso en los que han recibido información verbal y escrita, lo que indica la necesidad de desarrollar estructuras de educación al paciente. Se han desarrollado varias herramientas de información, en gran parte centrados en la anticoagulación oral.

El grupo de trabajo de la ESC ha desarrollado una aplicación dedicada a los pacientes con FA para aportar más información y ayudar a la educación de éstos. Los temas de educación se centran en la enfermedad, el reconocimiento de síntomas, el tratamiento y los factores de riesgo modificables de la FA<sup>149,150</sup>.

### **1.13.3 Adherencia al tratamiento con ACOD**

No es necesaria una monitorización del efecto anticoagulante del ACOD para guiar el tratamiento, a no ser que se trate de situaciones clínicas poco habituales, puesto que tienen un efecto muy predecible. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el efecto anticoagulante se disipa rápidamente entre las 12 y las 24 horas posteriores a la última toma del fármaco. Por lo tanto, el cumplimiento estricto del tratamiento con la toma del fármaco tiene una importancia crucial. Aunque una pauta de administración una vez al día se asocia a una mayor adherencia que la pauta de administración dos veces al día en los pacientes cardiovasculares en general, no se sabe cual de las dos formas de administración es superior a la otra en cuanto a garantizar el efecto clínico

de los ACOD, tal como se ha demostrado en los ensayos clínicos y en la práctica clínica diaria<sup>151</sup>. Por ejemplo, olvidar una sola toma de un fármaco administrado dos veces al día puede comportar un tiempo “sin protección” inferior al que se produce si el fármaco se administra una sola vez al día. En cualquier caso, deben contemplarse todos los medios disponibles para optimizar el cumplimiento, incluido los siguientes:

1. Educación sanitaria del paciente (folletos, tarjeta de ACOD, sesiones de grupo, medios electrónicos...).
2. Involucrar a familiares.
3. Programación claramente especificada del seguimiento (médico de atención primaria, cardiólogo, enfermería...). La enfermería es útil en la coordinación del seguimiento de los pacientes y en la **adherencia** al tratamiento ya que la adherencia a éste sigue siendo pobre y puede mejorar con el uso de ACOD<sup>152</sup>. En el estudio de Hendriks et al aquellos pacientes con FA con un seguimiento por parte de enfermería especializada mejoró la adherencia al tratamiento con disminución del compuesto de hospitalización por causa cardiovascular y muerte cardiovascular<sup>153</sup>, por lo que se parece beneficioso la educación y el seguimiento por parte de enfermería en los pacientes con FA en tratamiento con ACO.
4. Bases de datos de farmacias en red, rastreo de prescripciones de ACOD de forma individual.
5. Otras ayudas tecnológicas que están en investigación: formato de los blísteres, recipientes de medicación, aplicaciones para smartphones y/o mensajes SMS que alerten al paciente del momento de la siguiente dosis. Un solo ejemplo puede no ser adecuado para todos los pacientes y es preciso individualizar estas ayudas.

6. Algunos pacientes prefieren la monitorización del INR a la ausencia de la misma por lo que debe tenerse en cuenta la preferencia de éste<sup>154,155</sup>.
7. Cambio a AVK si se objetiva un bajo cumplimiento terapéutico.

#### **1.13.4 Monitorización ACOD**

Los ACOD no requieren una monitorización sistemática de la coagulación. Sin embargo puede ser necesaria la evaluación cuantitativa de la exposición al fármaco y del efecto anticoagulante en situaciones de urgencia o situaciones especiales. Al interpretar los resultados de una prueba de coagulación en un paciente tratado con ACOD habrá que tener en cuenta el efecto máximo del ACOD que se producirá aproximadamente 3 horas tras la toma de cada uno de estos fármacos con una semivida de eliminación de alrededor de 12-24 horas en condiciones normales (dependiendo de la función renal).

Si bien es cierto que las pruebas de coagulación como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) o el tiempo de protrombina (TP) no son lo suficientemente sensibles para realizar una evaluación cuantitativa de los ACOD, el TTPA puede aportar una evaluación cualitativa de la presencia de Dabigatran (con una relación curvilínea) y el TP de Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban.

Existen pruebas cuantitativas para la determinación de los inhibidores directos de trombina y del Factor Xa pero no están disponibles en la mayoría de hospitales. Aún así, no hay datos respecto a un valor de corte de estas pruebas cuantitativas, por debajo del cual la cirugía electiva o urgente sea “segura”, y por tanto no puede recomendarse en este momento su uso a este respecto (tabla 13).

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Nivel máximo en plasma</b>	2 horas después de la toma	2-4 horas después de la toma	1-4 horas después de la toma	1-2 horas después de la toma
<b>Nivel mínimo en plasma</b>	12-24 horas después de la toma	16-24 horas después de la toma	12-24 horas después de la toma	12-24 horas después de la toma
<b>TP</b>	No puede usarse	Prolongado: puede indicar un exceso de riesgo de hemorragia pero requiere un calibrado local	No puede usarse	Prolongado pero sin una relación conocida con el riesgo hemorrágico
<b>INR</b>	No puede usarse	No puede usarse	No puede usarse	No puede usarse
<b>TTPa</b>	En el momento de concentración mínima (valle): Valores > 2 X LSN sugiere un exceso de riesgo de hemorragia	No puede usarse	No puede usarse	Prolongado pero sin una relación conocida con el riesgo hemorrágico
<b>TTd</b>	En el momento de concentración mínima (valle): Valores > 200ng/ml ≥65 segundos: exceso de riesgo de hemorragia	No puede usarse	No puede usarse	No puede usarse
<b>Análisis cromogénicos de anti-FXa</b>	No aplicable	Cuantitativo; no hay datos de valores umbrales respecto a la hemorragia o la trombosis	Sin datos	Cuantitativo; no hay datos de valores umbrales respecto a la hemorragia o la trombosis
<b>Tiempo de coagulación de ecarina</b>	En el momento de concentración mínima (valle): Valores > 3 X LSN exceso de riesgo de hemorragia	No afectado	No afectado	No afectado

**Tabla 13.** Interpretación de las pruebas de coagulación en pacientes tratados con NACO.

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; TTd: tiempo de trombina diluido; INR: razón normalizada internacional; TP: tiempo de protrombina; LSN: límite superior de la normalidad.

### 1.13.5 Atención de complicaciones tromboembólicas, cardiovasculares y hemorrágicas en Urgencias

#### Complicaciones tromboembólicas y sangrado intracraneal

En los pacientes con ACV isquémico agudo está indicada la terapia trombolítica dentro de las primeras 4,5 horas pero no se recomienda si está bajo tratamiento con ACO. La continuación o interrupción de los ACOD después de ictus isquémico depende del tamaño del infarto y de la gravedad del mismo. Las recomendaciones sobre el inicio de la ACO tras un ictus isquémico se basan en opinión de expertos en lo que se conoce como la “regla del 1-3-6-12”. En pacientes con AIT y FA la ACO puede ser iniciada el día 1, con ictus leve (NIHSS < 8) la ACO puede iniciarse después de 3 días, en

ictus moderado (NIHSS 8-16) la ACO se puede iniciar tras 5-7 días y en ictus grave (NIHSS >16) después de 12-14 días (figura 10).

En pacientes una HIC es muy difícil la decisión de reintroducir o no la ACO por lo que se debe realizar dependiendo de cada paciente. De forma general, tras un sangrado intracraneal, se puede reiniciar ACOD pasadas 4-8 semanas si el riesgo cardioembólico es alto y se estima que el riesgo de una nueva HCI es baja. Si el riesgo de HIC es alta, la ACO debe ser reconsiderada. Los argumentos para no reanudar/iniciar la ACO después de una HIC sería la edad avanzada, hipertensión arterial persistente no controlada, sangrado lobar, lesiones graves de sustancia blanca, múltiples microsangrados en AngioRM (>30), el alcoholismo crónico y la necesidad de doble antiagregación después de un intervencionismo coronario percutáneo. Los pacientes con hemorragias corticales tienen mucho más riesgo de hemorragias recurrentes por lo que no se deben ser anticoagulados<sup>156</sup>.

En el caso de hematomas epidurales traumáticos se puede iniciar/reiniciar ACO tras 4 semanas. Lo mismo en hematomas subdurales traumáticos a excepción de aquellos con alcoholismo crónico. En los hematomas subdurales espontáneos en el contexto de INR no controlado (INR>3) la ACO se puede reiniciar tras 4 semanas. Si el INR era normal o el paciente no estaba anticoagulado, la ACO está contraindicada y se podría considerar el cierre de la orejuela izquierda (figura 10).

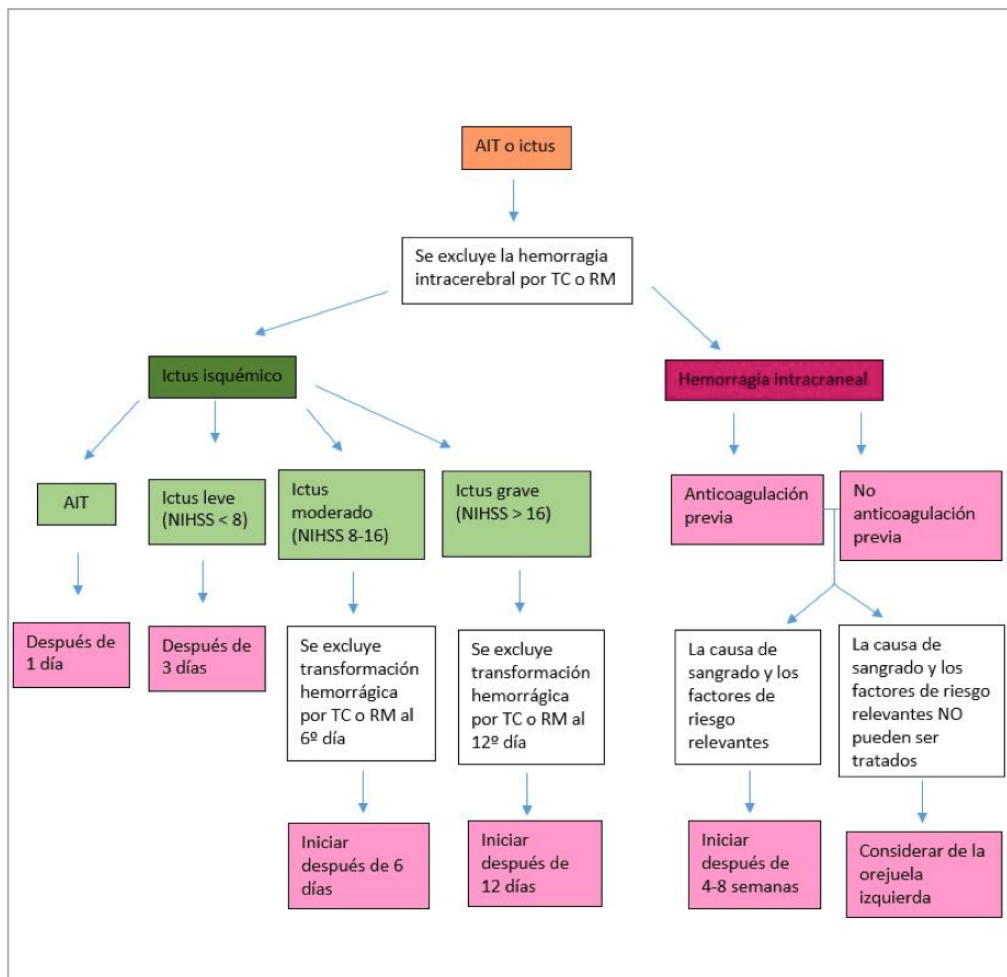


Figura 10. Diagrama de flujo para el inicio/reinicio de la ACO después de un AIT/ACV o hemorragia intracraneal. Modificado de las guía de la EHRA.

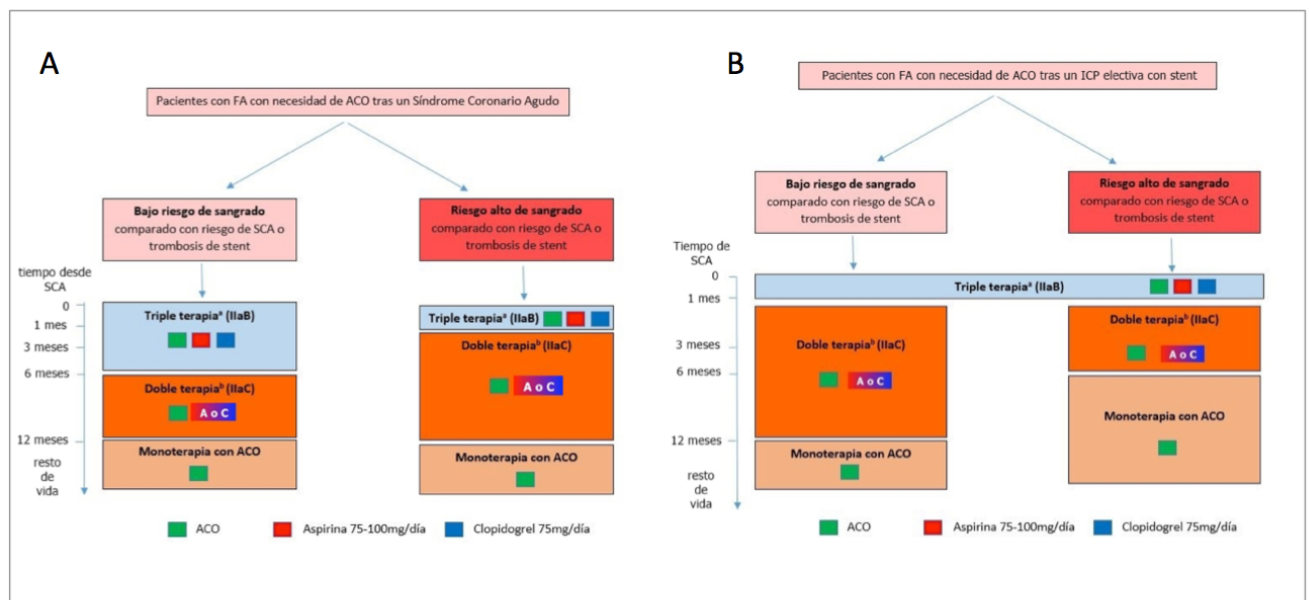
## Complicaciones cardiovasculares

Los pacientes con diagnóstico de FA, los cuales han sufrido un SCA o presentan una angina estable que precisen implante de stent coronario percutáneo, en la mayoría de los casos van a precisar de tratamiento triple con un anticoagulante oral y doble antiagregación (AAS + Clopidogrel) (figura 11).

En estos casos hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable que precisen implante de stent coronario, la triple terapia debe ser considerada durante 1 mes, seguido posteriormente de doble terapia con anticoagulación oral y antiagregación simple hasta completar un año.

- Tras un SCA e implante de stent coronario se recomienda la triple terapia durante 1-6 meses y posteriormente terapia dual con anticoagulación y antiagregación simple hasta completar un año de tratamiento.
- La duración de la triple terapia debe ser el más limitado posible según riesgo/beneficio.
- La terapia doble con un ACO y Clopidogrel puede ser considerado una alternativa a la triple terapia en pacientes seleccionados.
- Los stents liberadores de fármacos de nueva generación son preferibles a los stents metálicos siempre que el riesgo de sangrado sea bajo (HASBLED $\leq$ 2).
- La doble antiagregación sin anticoagulación se puede considerar como alternativa a la triple terapia para pacientes con EAC estable y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc $\leq$ 1.
- No se recomienda el uso de Ticagrelor o Prasugrel como parte de la triple terapia.
- Si se pauta en la triple terapia un ACOD como ACO, debe usarse la dosis más baja utilizada para la prevención de ictus en FA (Dabigatran 110mg, Rivaroxaban 15mg, Apixaban 2,5mg, Edoxaban 30mg).



**Figura 11.** A. Tratamiento antitrombótico tras un SCA en paciente con FA que requieren ACO. B. Tratamiento antitrombótico tras una ICP electiva en pacientes con FA que requieren ACO.  
 a. Doble terapia con ACO y AAS o Clopidogrel puede ser considerado en pacientes seleccionados (Sólo en A: especialmente aquellos que no reciben stents o en pacientes tras un largo tiempo del evento).  
 b. ACO más antiagregación simple.  
 c. Doble terapia con ACO y un antiagregante (AAS o Clopidogrel) puede ser considerado en pacientes con alto riesgo de eventos coronarios.  
 Modificado de GPC Europeas de FA de 2016.



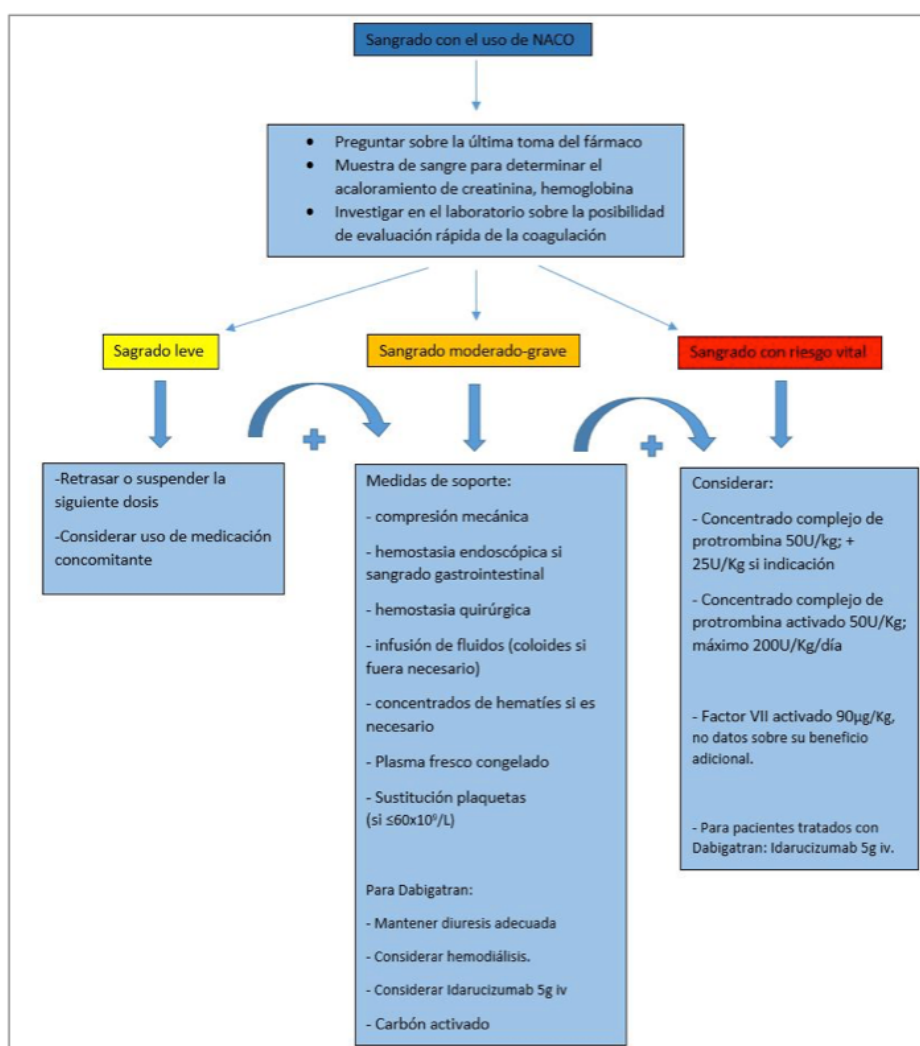
## Complicaciones hemorrágicas

En pacientes en tratamiento con AVK, en caso de hemorragias o sobredosificación de AVK, se puede administrar vitamina K oral/intravenosa aunque tiene una acción lenta (unas 24 horas). La administración de plasma fresco congelado restaura más rápidamente la coagulación pero es menos eficaz que el uso de complejo de protrombina.

En el caso de los ACOD, existe cada vez mayor número de informes acerca de la experiencia de sangrados con estos fármacos con lo que se han realizado una serie de recomendaciones según las guías de la EHRA<sup>41</sup> (tabla 14, figura 12).

	Dabigatran	Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban
Hemorragia sin riesgo vital	<p>Preguntar última ingesta + régimen de dosificación</p> <p>Estimar normalización de la hemostasia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Función renal normal: 12-24 horas</li> <li>- FG 50-80ml/min: 24-36 horas</li> <li>- FG 30-50ml/min: 36-48 horas</li> <li>- FG &lt; 30ml/min: ≥48 horas</li> </ul> <p>Mantener diuresis</p> <p>Medidas de hemostasia local</p> <p>Reposición de líquidos (coloides si fuera necesario)</p> <p>Concentrados de hemáties</p> <p>Sustitución de Plaquetas (si trombocitopenia <math>\leq 60 \times 10^9/L</math>)</p> <p>Plasma fresco congelado</p> <p>Ácido tranexámico</p> <p>Desmopresina puede considerarse en casos especiales</p> <p>Considerar diálisis</p> <p>Carbón activado</p>	<p>Preguntar última ingesta + régimen de dosificación</p> <p>Estimar normalización de la hemostasia: 12-24 h</p> <p>Medidas de hemostasia local</p> <p>Reposición de líquidos (coloides si fuera necesario)</p> <p>Concentrados de hemáties</p> <p>Sustitución de Plaquetas (si trombocitopenia <math>\leq 60 \times 10^9/L</math>)</p> <p>Plasma fresco congelado</p> <p>Ácido tranexámico</p> <p>Desmopresina puede considerarse en casos especiales</p>
Hemorragia con riesgo vital	<p>Todo lo anterior</p> <p>Concentrado de complejo de protrombina (CCP) 50U/Kg (otros 25U/Kg si fuera necesario)</p> <p>Concentrado de complejo de protrombina activado 50U/Kg; máximo 200U/Kg/día; no hay fuerte evidencia sobre su beneficio sobre CCP.</p> <p>Factor VII activado (90µg/kg). No hay datos sobre su beneficio + caro (sólo evidencia en animales)</p> <p>Idarucizumab 5g intravenoso.</p>	<p>Todo lo anterior</p> <p>Concentrado de complejo de protrombina (CCP) 50U/Kg (otros 25U/Kg si fuera necesario)</p> <p>Concentrado de complejo de protrombina activado 50U/Kg; máximo 200U/Kg/día; no hay fuerte evidencia sobre su beneficio sobre CCP.</p> <p>Factor VII activado (90µg/kg). No hay datos sobre su beneficio + caro (sólo evidencia en animales)</p>

**Tabla 14.** Medidas a tomar en caso de sangrados.



**Figura 12.** Tratamiento de hemorragias en pacientes con NACO. Posibles tratamientos en caso de hemorragia leve o grave en pacientes con NACO. Modificado de van Ryn et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010;103: 116-27

### 1.13.6 Posicionamiento del Ministerio de Sanidad y Consumo (informe de indicación de ACOD)

Los ACOD, como se ha desarrollado anteriormente, han demostrado en diferentes ensayos clínicos su beneficio en el objetivo primario de eficacia y un claro beneficio en la seguridad, con la reducción de la tasa de hemorragia intracraneal en todos ellos con respecto a AVK. Su uso, fue aprobado por las agencias reguladoras europeas y española, pero en el caso español con una serie de restricciones de uso,

que se reflejan en el **informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013**, y exigiendo además un visado para poder prescribirlo.

El informe de posicionamiento terapéutico establece unas recomendaciones sobre las situaciones en las que se deben continuar usando los AVK o iniciar/cambiar a ACOD y sobre los criterios para el uso de ACOD:

Situaciones en las que los AVK continúan siendo la opción terapéutica recomendada en el marco del Sistema Nacional de Salud.

1. **Pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control de INR.** En estos pacientes no se recomienda cambiar a ACOD, salvo que exista alguna razón adicional que lo justifique.
2. **Nuevos pacientes con FA no valvular en los que esté indicada la anticoagulación.** En estos pacientes se recomienda iniciar tratamiento con AVK, salvo que exista algún criterio que justifique iniciar el tratamiento con ACOD.
3. **FA con afectación valvular**, definida como estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia). Los AVK son de elección. Dabigatran se encuentra contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas<sup>101</sup>.

Situaciones en pacientes con FA no valvular en las que los ACOD pueden considerarse una opción terapéutica en el marco del Sistema Nacional de Salud (excluyendo contraindicaciones generales para la terapia anticoagulante oral).

A. Situaciones clínicas.

1. **Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de Acenocumarol o Warfarina.**
2. **Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC)** (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
3. **Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC**, definido como la combinación de

HASBLED  $\geq 3$  y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV<sup>157</sup> y/o microsangrados corticales múltiples<sup>158</sup>. Los ACOD podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC.

4. **Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.** Entre otras opciones terapéuticas, los ACOD podrían representar una alternativa en estos pacientes.

B. Situaciones relacionadas con el control de INR.

1. **Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.** Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65%<sup>159</sup>, calculado por el método de Rosendaal<sup>160</sup>. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.
2. **Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.**

Con el objetivo de orientar la selección de pacientes que serían candidatos a tratamiento, la tabla 15 muestra, en formato de listado, los criterios que debe cumplir un paciente para ser tratado con uno de los ACOD, así como su referencia en las secciones anteriores. Para iniciar tratamiento con uno de los ACOD, el paciente debe cumplir TODOS los criterios siguientes:

<b>1</b>	Presencia de FA no valvular con indicación de tratamiento anticoagulante
<b>2</b>	Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación
<b>3</b>	Presencia de al menos una de las situaciones clínicas que se detallan anteriormente.
<b>4</b>	Ausencia de contraindicaciones específicas para los NACO
<b>5</b>	Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda
<b>6</b>	Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita prever de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento
<b>7</b>	Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, seguimiento de la función renal)

**Tabla 15.** Criterios para el uso de los NACO según el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Para que un paciente sea candidato a tratamiento con NACO debe cumplir todos los criterios anteriores.

La necesidad de visado es una traba burocrática que entorpece el uso de estos tratamientos. Además, el proceso de visado puede tardar varios días, incluso más si se requiere información adicional previa a la aprobación del visado, lo que conlleva un retraso en el inicio del tratamiento y el consiguiente riesgo tromboembólico para los pacientes. Otro hecho importante es la heterogeneidad de criterios de aprobación del visado entre comunidades autónomas, que lleva a diferencias en el grado de prescripción de este grupo farmacéutico en el territorio nacional.

La necesidad de visado redunda en la falta o retraso en la prescripción de ACOD a pacientes que obtendrían con ellos una reducción de eventos. Por esto, y atendiendo a la responsabilidad de pautar el mejor tratamiento disponible, la Sociedad Española de Cardiología (SEC), junto otras sociedades científicas han realizado un documento de posicionamiento que propone que se suprima el visado para la prescripción de ACOD,

ya que este dificulta y limita su uso, fundamentalmente a los pacientes que claramente podrían obtener un beneficio clínico con estos fármacos<sup>161</sup> y que en caso de que se mantenga, incluye 7 cambios con respecto al posicionamiento terapéutico vigente de la Agencia Española del Medicamento (UT/V4/23122013):

1. **Utilización de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc** para la estimación del riesgo embólico.
2. **Alto riesgo hemorrágico**, ya que uno de los grandes beneficios de los ACOD es su mejor perfil de seguridad<sup>40</sup>, por lo que parece razonable que los pacientes con alto riesgo hemorrágico (HASBLED>3) sean candidatos a recibir ACOD.
3. **Alto riesgo trombótico**. Un caso particular sería la indicación en prevención secundaria. Ya que algunos estudios han demostrado que hay mayor beneficio al utilizar los ACOD, es razonable que aquellos pacientes con alto riesgo embólico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc≥3) sean candidatos a recibir ACOD.
4. **Acceso a los controles de INR**, ya que en algunos centros sólo están disponibles los de los últimos 3 meses en lugar de los últimos 6 meses.
5. **Reducción del tiempo de cálculo del TRT**. Hay evidencia del mayor riesgo de complicaciones embólicas y hemorrágicas durante los primeros meses tras el inicio del tratamiento anticoagulante<sup>162</sup>, así como del riesgo aumentado de interrupción de la anticoagulación en este periodo, lo que se asocia a una mayor tasa de eventos<sup>163</sup>. Por ello, parece razonable solicitar que el periodo para la evaluación del TRT se acorte a 3 meses. Además, si en los 3 meses iniciales se objetiva una deficiente calidad de la anticoagulación o no se ha conseguido el adecuado ajuste de dosis, estos pacientes deberían ser candidatos a recibir un ACOD.

6. **Estimación de un alto riesgo de deficiente calidad de anticoagulación.** Se recomienda, antes de iniciar la ACO con AVK, identificar a los pacientes que tienen mayor probabilidad de conseguir una anticoagulación no óptima, claramente asociada a mayor tasa de eventos embólicos y hemorrágicos mediante la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>164</sup> (tabla 16), de tal forma que los pacientes con una puntuación SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>>2, es decir, pacientes con alta probabilidad de tener una ACO no óptima, sean candidatos a revivir un ACOD como tratamiento anticoagulante de inicio. De hecho, alguna comunidad autónoma de nuestro país ha adoptado esta escala en el visado para poder indicar el uso de ACOD. Estudios posteriores demuestran que esta puntuación no es tan válida en aquellos pacientes con FA no valvular e IC reciente descompensada; aunque parece que no se debe el mal control de la anticoagulación al antecedente de IC sino a la gravedad de la misma<sup>165</sup>.

7. **CVE.** La cardioversión eléctrica de la FA exige una anticoagulación con un rango de INR 2,0-3,0 en las 3 semanas previas al procedimiento<sup>40</sup>. Sin embargo, es frecuente que la obtención de un grado de anticoagulación estable se retrase varias semanas. Este hecho ocasiona una demora en la realización de la cardioversión y un consumo de recursos no deseable. Se ha demostrado que los ACOD son igual de efectivos y seguros que los fármacos AVK en prevenir la aparición de embolias en la cardioversión eléctrica<sup>107,119,166</sup>. El uso de ACOD en pacientes que van a someterse a cardioversión eléctrica facilitaría la programación, ya que acortaría la demora hasta el procedimiento. Por todo ello, parece razonable solicitar que los pacientes candidatos a cardioversión puedan recibir un ACOD antes del procedimiento y 1 mes tras este.

<b>S</b>	Sexo femenino	1 punto
<b>A</b>	Edad (< 60 años)	1 punto
<b>Me</b>	Historia médica*	1 punto
<b>T</b>	Tratamiento (control del ritmo de la arritmia)	1 punto
<b>T</b>	Tabaquismo (los 2 años previos)	2 puntos
<b>R</b>	Raza no caucásica	2 puntos

**Tabla 16.** Escala de predicción de la calidad de anticoagulación oral SAM<sup>TM</sup>-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>. Una puntuación >2 indica alta probabilidad de tener una ACO no óptima.

\* Se define como al menos dos de las siguientes condiciones: hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria/infarto de miocardio, vasculopatía periférica, insuficiencia cardíaca, ictus previo, enfermedad pulmonar, hepática o insuficiencia renal.

Tras esto, se publica el 21 de Noviembre de 2016 por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad un nuevo **informe de posicionamiento terapéutico UT\_ACOD/V5/21112016** con pocos cambios relevantes con respecto al previo, salvo que modifica la escala CHADS<sub>2</sub> para la prevención de eventos tromboembólicos por la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Este informe no entra en valorar situaciones temporales específicas como la CVE o ablación, pendiente de publicación de más estudios prospectivos.

### 1.13.7 Posicionamiento de la Junta de Andalucía (Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía [AETSA])<sup>167</sup>

La AETSA ha realizado un informe de evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia de los ACOD para la prevención de ictus y embolia sistémica en FA no valvular que fue solicitado por la dirección del Plan de Armonización en Farmacia y uso adecuado de los medicamentos en el Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA) a la AETSA. Para la realización del informe se constituyó un grupo multidisciplinar coordinado y dirigido por la AETSA. El grupo de trabajo estuvo formado por especialistas en medicina interna, medicina de familia, hematología, cardiología, neurología, farmacología clínica y farmacia hospitalaria, farmacéuticos de atención



primaria, expertos en metodología de la investigación, expertos en documentación e información de medicamentos, y economistas de la salud.

La participación de los miembros del grupo de trabajo en la elaboración del informe fue la siguiente:

- Búsqueda bibliográfica: expertos en documentación.
- Evaluación de la eficacia y seguridad: metodólogos de AETSA, con el asesoramiento de los especialistas en medicina interna, medicina de familia, hematología, cardiología, neurología, farmacología clínica, farmacia hospitalaria y farmacia de atención primaria. El asesoramiento por parte de los especialistas incluyó una selección previa de las variables resultado que debían ser consideradas en la evaluación de la eficacia y seguridad de los ACOD. Dicha selección se llevó a cabo siguiendo la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)<sup>168</sup>. El especialista en farmacología clínica proporcionó además un informe de seguridad basado en los datos publicados en las bases de datos nacionales e internacionales de farmacovigilancia.
- Evaluación de la eficiencia: economistas de la salud.

Los objetivos principales eran evaluar la eficacia de los ACOD vs AVK para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular, por subgrupos de pacientes y evaluar la seguridad de los ACOD vs AVK y por subgrupos. También se estudió la eficiencia de los ACOD en estos pacientes para estimar el impacto económico de la incorporación de éstos en Andalucía. Los objetivos secundarios eran evaluar la eficacia y seguridad comparada de los ACOD entre sí. En este documento se excluye Edoxaban por no estar presentado el estudio ENGAGE-AF). Las conclusiones de este documento fueron de forma resumida las conclusiones de los ensayos clínicos aleatorizados de los diferentes ACOD. A pesar de las limitaciones, la síntesis realizada en esta revisión sistemática (procedente tanto de la evidencia directa de los ensayos clínicos aleatorizados de los ACOD frente a Warfarina, como de las comparaciones indirectas de los ACOD) este documento puede ayudar a los

profesionales sanitarios y a los gestores encargados de la toma de decisiones que, de otro modo, tendrían que realizar comparaciones indirectas informales para llevar a cabo la elección de uno u otro medicamento.

Se adjunta en el Anexo 1 el informe de visado elaborado por la Junta de Andalucía para la prescripción de ACOD aunque tras el reciente IPT publicado en Noviembre 2016 se modifica el visado con el cambio sustancial de la escala CHADS<sub>2</sub> por la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc para el cálculo del riesgo tromboembólico (Anexo 2).

#### **1.14 ESTADO ACTUAL DE LA ANTICOAGULACIÓN EN EUROPA Y EN ESPAÑA**

Desde 2001, se han iniciado tanto en España, como a nivel mundial, varios registros médicos importantes para evaluar los resultados en la vida real de los pacientes con FA. Algunos de estos registros son:

##### **Global Anticoagulant Registry in the Field (GARFIELD)<sup>169</sup>**

Se trata de un estudio observacional de pacientes con diagnóstico actual de FA y con al menos un factor de riesgo para ACV. El objetivo de este registro es evaluar el tratamiento y los resultados de los pacientes con FA no valvular de nuevo. Pretende reclutar a 55.000 pacientes con FA de novo en más de 1000 centros de Europa, Asia, Australia, África y América. El registro incluye pacientes consecutivos de nuevo diagnóstico que reciben anticoagulantes orales u otro tratamiento farmacológico para la prevención del ACV tromboembólico, así como pacientes que no reciben dichos tratamientos. En resultados de los primeros pacientes (entre Diciembre de 2009 y Octubre 2011) la edad media fue 70 años, 43,2% mujeres. La puntuación CHADS<sub>2</sub> media fue  $1,9 \pm 1,2$  y el 57,2% tenía una puntuación CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ . La puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc media era de  $3,2 \pm 1,6$  y el 84,4% de los pacientes tenían una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$ . En general, el 38,0% de los pacientes con CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  no recibió ningún tratamiento anticoagulante, mientras que el 42,5% de los de bajo riesgo (CHADS<sub>2</sub> 0) recibieron ACO<sup>170</sup>. Recientes análisis del registro no ha encontrado diferencias en el uso de ACO para la prevención de ictus entre hombres y mujeres<sup>171</sup>.

### **GLObal Registry on long-term oral Anti-thrombotic treatment in patients with Atrial Fibrillation (GLORIA AF)<sup>172</sup>**

GLORIA-AF es un registro internacional, multicéntrico, observacional de pacientes con FA no valvular de reciente diagnóstico con riesgo de ACV con el objetivo de incluir hasta 56.000 pacientes de casi 50 países. En la fase I se incluyen pacientes antes de la aprobación de los ACOD, en la fase II tras la aprobación de Dabigatran y en la fase III se realizarán el análisis de grandes grupos con el objetivo de proporcionar información sobre la eficacia y seguridad de ACOD y AVK en la práctica clínica diaria. Actualmente continúa en fase de reclutamiento de pacientes.

### **EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation general Registry<sup>173</sup>**

Este registro proporciona una recopilación de datos en cuanto a la gestión y el tratamiento de pacientes con FA de los 9 países miembros de la ESC. Este registro trata de estudiar los síntomas de los pacientes con FA, el tratamiento antitrombótico, la estrategia de ritmo vs control de FC, y los determinantes de mortalidad y ACV/AIT/embolia periférica tras 1 año de seguimiento. Registraron un total de 2589 pacientes. La ACO es alta (78%) y los AVK se mantienen al año de seguimiento en el 84% y los ACOD un 86% (11,8 cambian a ACK y 1,1% a antiagregación). A pesar de la buena adherencia al tratamiento la mortalidad al año es alta (5,7%) siendo la mayoría de las muertes de causas cardiovasculares (70%). En un análisis multivariado, los predictores independientes de mortalidad/ictus/AIT/embolia periférica fueron la edad, FA como primera manifestación, AIT previo, ERC, IC, tumores malignos y sangrado menor. Los predictores independientes de mortalidad fueron la edad, ERC, FA como primera manifestación, AIT previo, EPOC, enfermedad malifna, sangrado menor y el uso de diuréticos. El uso de estatinas fue un predictor de disminución de la mortalidad.

## **Calidad de la Anticoagulación y comorbilidades asociadas en pacientes con Fibrilación Auricular no valvular en consultas de cardiología (CALIFA)<sup>174</sup>**

Se trata de un registro nacional, multicéntrico, observacional con corte transversal y análisis retrospectivo, de casos consecutivos de pacientes con FA no valvular que estuvieran recibiendo ACO con AVK, seguidos en consulta de cardiología. Se incluían a pacientes con FA no valvular (definida por la existencia de dicha arritmia en ausencia de prótesis valvular, estenosis mitral reumática de cualquier grado o insuficiencia mitral significativa de grado moderado o grave) que estuvieran tomando de manera estable AVK durante al menos los 6 meses previos a la inclusión. No se incluyó a pacientes cuyo periodo de ajuste de dosis del anticoagulante se iniciara en esos 6 meses ni tampoco a los pacientes a los que se hubiera modificado la dosis o suspendido temporalmente el AVK en dicho periodo debido a intervenciones o procedimientos diagnósticos o terapéuticos con riesgo de hemorragia. La variable principal del estudio fue el TRT del INR, determinado mediante el método de Rosendaal et al<sup>160</sup>. La prevalencia de mal control de la ACO se expresa como el porcentaje de casos con TRT < 65% sobre el total de pacientes analizados. Se incluyeron un total de 1056 pacientes. El valor medio de la escala CHADS<sub>2</sub> fue 2,2±1,2, el de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 3,5±1,6 y el de HASBLED 2,4±1,1. Todos los pacientes estaban recibiendo AVK durante al menos los 6 meses previos a la inclusión (Acenocumarol el 90,5% y Warfarina el 9,5%). Solo el 59,1% ± 24,8% de las determinaciones estaban en rango terapéutico (INR, 2–3), sin diferencias por áreas geográficas. Los pacientes con TRT<65% por el método de Rosendaal fueron en mayor proporción mujeres, desempleados, institucionalizados, con ERC, con antecedentes de ACV previo y con toma habitual de antiinflamatorios no esteroideos. En relación con el tratamiento farmacológico, la toma de diuréticos, antialdosterónicos y antiagregantes fue más frecuente en pacientes con TRT<65%, mientras que la de ARAII lo fue en los pacientes con TRT≥65%. Estos resultados indican que una elevada proporción, casi el 50%, de los pacientes con FA no valvular que actualmente reciben de manera estable AVK en España tienen mal control de la anticoagulación, por lo que existe un riesgo de fenómenos tromboembólicos y hemorrágicos sigue siendo alto en una elevada proporción de pacientes con FA no valvular teóricamente «protegidos» contra ellos.

Por lo tanto, con estos datos habría que realizar estrategias para mejorar deben incluir una mejor organización del control y la monitorización de los AVK y una mayor utilización de los ACOD en los casos indicados.

### **Perspectiva Actual de la situación de la anticoagulación en la práctica clínica de Atención primaria (PAULA)<sup>175</sup>**

Se trata de un estudio observacional transversal/retrospectivo y multicéntrico de ámbito nacional. Se incluyó a pacientes con fibrilación auricular no valvular en tratamiento con antagonistas de la vitamina K durante el último año atendidos en las consultas de atención primaria. Se registraron los valores de la razón internacional nomalizada (INR) durante los últimos 12 meses. El grado de control de la anticoagulación se determinó mediante el tiempo en rango terapéutico, tanto por el método directo (mal control < 60%) como por el método de Rosendaal (mal control <65%). Se evaluaron a un total de 1524 pacientes. La puntuación media de la escala CHADS<sub>2</sub> fue 2,3±1,2; de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 3,9±1,5, y de HASBLED 1,6±0,9. El 56,9% de los pacientes tenían un adecuado control por la INR según el método directo y el 60,6% según el método de Rosendaal. En el análisis multivariable, fueron predictores de mal control de la INR el sexo femenino, los hábitos dietéticos que pudieran afectar a la anticoagulación con AVK, la polimedicación y los antecedentes de INR lábil. Los autores concluyen que el 40% de los pacientes con FA no valvular anticoagulados con AVK en atención primaria en España presentan un control de la anticoagulación inadecuado durante los 12 meses previos, por lo que muchos de estos pacientes podrían beneficiarse de la anticoagulación con ACOD.

### **Fibrilación Auricular: influencia del Nivel y Tipo de Anticoagulación Sobre la Incidencia de Ictus y Accidentes hemorrágicos (FANTASIA)<sup>176</sup>**

Se trata de un registro observacional, que actualmente continúa reclutando y con pacientes en seguimiento de FA no valvular en tratamiento con AVK. Estos pacientes son incluidos y seguidos prospectivamente. Al igual que en los anteriores

registros nacionales gran parte de los pacientes con FA no valvular en tratamiento con AVK están fuera del rango terapéutico lo que supone un riesgo tanto de eventos tromboembólicos como de hemorrágicos.

### **1.15 UNIDADES DE FA (PROPUESTA DE NUEVOS MODELOS DE ATENCIÓN)**

Al ser la FA la arritmia cardíaca más frecuente y la ACO el tratamiento que demuestra una disminución de la mortalidad en estos pacientes, sería idóneo la creación de circuitos, como existen en otras patologías tanto cardiovasculares como no, para la atención integral del paciente con FA. Existen algunos trabajos publicados que han puesto de manifiesto la discordancia entre el tratamiento habitual de los pacientes con FA y las recomendaciones de las GPC como pueden ser las tasas de ACO que son menores de lo recomendado<sup>3,177-179</sup>. Actualmente disponemos de indicadores asistenciales derivados de las GPC para evaluar el manejo de los pacientes con FA y en concreto la Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial (SADECA) publicó unos indicadores de calidad del paciente con FA y tratamiento anticoagulante y posteriormente junto a otras sociedades de calidad asistencial (Española, Madrileña y Valenciana) unas recomendaciones para mejorar la seguridad del paciente anticoagulado tanto con AVK como con ACOD:

#### **1.15.1 Indicadores de calidad y seguridad para la atención a pacientes con ACO<sup>180</sup> :**

##### **a. Indicadores de estructura:**

- Pacientes con ACO con AVK con documento de prescripción.
- Pacientes con ACO que dispongan de un registro único en el área sanitaria.
- Pacientes con ACO que dispongan de un registro único de la ACO en la historia de salud.
- Existencia de un procedimiento de atención a pacientes con ACO con movilidad reducida.

- Existencia de un procedimiento de control de conservación y caducidad de medicamentos y productos sanitarios.
- Existencia de un protocolo de manejo de ACOD.
- Existencia de alertas informáticas de interacciones farmacológicas.

b. Indicadores de proceso:

- Pacientes con ACO con cumplimiento terapéutico según criterio establecido.
- Pacientes con ACO con una correcta indicación de anticoagulación según criterios establecidos.
- Pacientes con ACO con educación sanitaria sobre su proceso.
- Existencia de un circuito de comunicación de resultados críticos.
- Tiempo de acceso a las unidades de ACO tras la indicación de la ACO.
- La unidad de ACO notifica y analiza los eventos adversos.
- Procedimiento de identificación inequívoca del paciente con ACO.
- Existencia de coordinación entre centros sanitarios y asociaciones de pacientes.

c. Indicadores de resultados:

- Paciente con ACO con complicaciones tromboembólicas graves
- Conciliación de la medicación al inicio de la ACO.
- Pacientes con ACO con reevaluación periódica según las GPC.
- Definir los momentos de información a pacientes y familiares.
- Tiempo transcurrido entre la toma de muestras y la recepción del plan terapéutico.
- Pacientes anticoagulados controlados en atención primaria.
- Pacientes con ACO con AVK con TRT.
- Existencia de una guía de actuación compartida para seguimiento entre atención primaria y atención hospitalaria.
- Pacientes anticoagulados con complicaciones hemorrágicas mayores.
- Grado de satisfacción del paciente con ACO con respecto a la atención recibida.

- Pacientes anticoagulados que dispongan de hoja de tratamiento concreta y explícita.
- Pacientes anticoagulados con educación sobre eventos adversos.
- Pacientes anticoagulados que dispongan de un documento de derivación a atención primaria.
- Pacientes con ACO y/o familiares a los que se les informa sobre su proceso de manera clara y precisa.

#### **1.15.2 Recomendaciones para mejorar la seguridad del paciente anticoagulado<sup>181</sup>:**

- a. Planificar e implantar actividades formativas a profesionales sanitarios implicados en el uso seguro de ACOD.
- b. Potenciar la formación e información a pacientes y familiares en todas las fases del proceso y siempre al inicio del tratamiento.
- c. Elaborar, con la participación de los profesionales que atienden a este tipo de pacientes, procedimientos normalizados de trabajo que disminuyan la variabilidad en la práctica clínica.
- d. Reforzar la importancia de la adherencia terapéutica en este grupo de fármacos.
- e. Elaborar listado de verificación (check list) que incluya variables clínicas y analíticas para el manejo seguro del paciente con ACOD: inicio de tratamiento, 3 meses, 6 meses y 12 meses.
- f. Mejorar los registros en la historia clínica de forma que se facilite los posibles cambios clínicos y de contexto socioeconómico que pudieran condicionar la efectividad del tratamiento y la seguridad del paciente.
- g. Aprovechar las posibilidades que ofrecen los sistemas de información en la práctica clínica para la identificación y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD.
- h. Utilizar las posibilidades que ofrecen las tecnologías de la información para mejorar la comunicación médico-paciente.



- i. Notificar de forma sistemática las reacciones adversas a estos medicamentos.
- j. Establecer un sistema de monitorización basado en indicadores de estructura, proceso y resultado, que permita la evaluación y mejora continua en el proceso de atención al paciente con ACOD y la evaluación comparativa (benchmarking) entre unidades de cada centro y servicio.

Recientemente se ha publicado un estudio de Barón-Esquivias et al<sup>182</sup> que valoran a los pacientes con FA atendidos en la consulta de Cardiología. Incluyen a un total de 533 pacientes (supone el 4,3% de los pacientes atendidos en una consulta general de Cardiología). Tenían una puntuación CHADS<sub>2</sub> media de  $1,6 \pm 1,2$  y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de  $3,0 \pm 1,6$ . El 36,4 % de los pacientes procedían de los servicios de Urgencias y el resto desde atención primaria u otros servicios del hospital, pero a todos se les había derivado a consulta por presentar síntomas relacionadas con FA. Se les realizó una ecocardiografía en la consulta el 60,2%, se solicitó al 33,2% y el resto disponían de un estudio reciente (<12 meses). En referencia al tratamiento anticoagulante se incrementó hasta el 79,8% (con respecto a estudios previos), de los cuales el 63,9% se pautó AVK (20 de ellos recibían además AAS) y al 15,8% ACOD (5 de ellos además recibían AAS). Sólo a 2 pacientes se indicó el cierre de la orejuela izquierda. El porcentaje de pacientes anticoagulados se incrementó de forma directamente proporcional con el aumento del riesgo tromboembólico medido mediante las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

Con todo ellos las últimas GPC de la ESC de FA<sup>40</sup> recomienda una valoración de los pacientes con FA por una “unidad de FA” (o al menos la derivación a un cardiólogo) con el fin de proporcionar una atención integral a estos pacientes con diagnóstico de FA (cooperación de los médicos de atención primaria, cardiólogos, cirujanos cardiacos, especialistas en FA, especialistas en ACV) con el fin de ayudar a superar las deficiencias actuales en el tratamiento de la FA como es la infrautilización de la ACO, la decisión de control de ritmo vs FC e intervenir sobre el estilo de vida, el tratamiento de

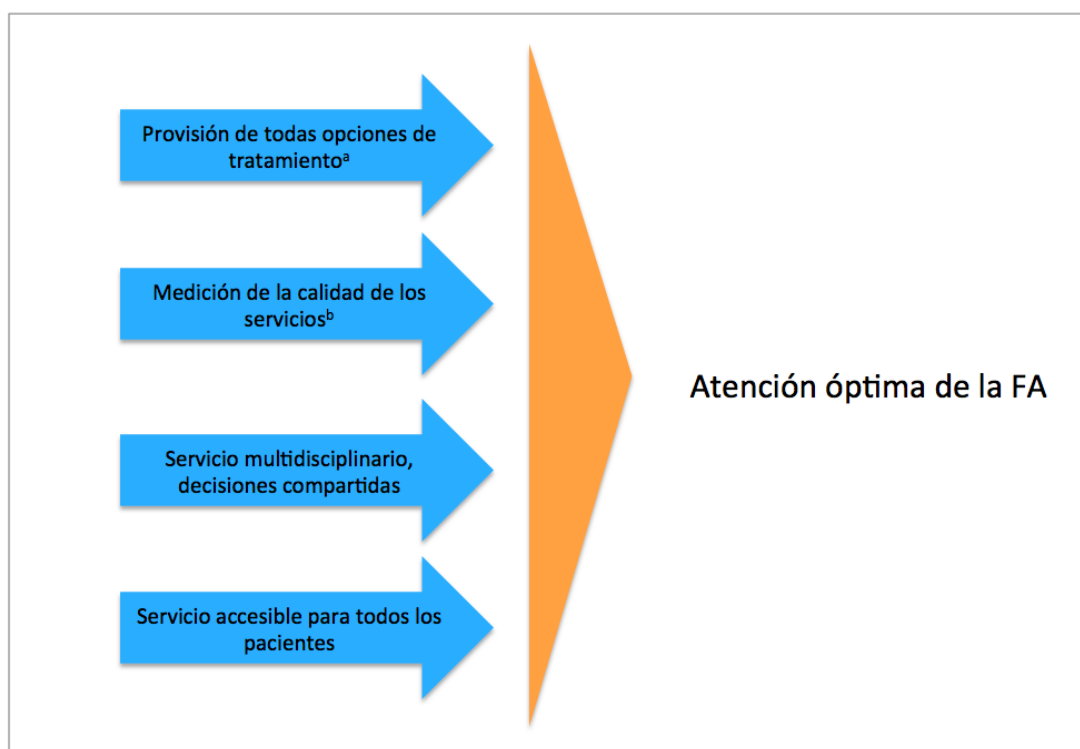
las enfermedades cardiovasculares subyacentes y por supuesto, el tratamiento específico de la FA.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La ACO es el único tratamiento que ha demostrado disminuir la mortalidad en los pacientes con FA<sup>64</sup>, por lo que la evaluación precoz de los pacientes y el inicio del tratamiento anticoagulante lo antes posible (sobre todo en los pacientes de alto riesgo tromboembólico) es de vital importancia para disminuir la incidencia de eventos tromboembólicos.

Las GPC más recientes<sup>40</sup> abogan por anticoagular a pacientes con un perfil de riesgo tromboembólico más bajo que antaño, en parte por la aparición en el mercado de los ACOD, debido a su mejor perfil de seguridad que los AVK y facilidad de uso. Estas guías también recomiendan un abordaje integral y estructurado del paciente con FA (figura 14) como se ha aplicado con éxito en otros campos de la medicina<sup>183-185</sup>, que permitirá el tratamiento adecuado de la enfermedad, sobre todo en reducción de eventos cardiovasculares; como ocurre en el estudio de Hendriks et al<sup>153</sup> en el que una gestión integrada de los pacientes con FA redujo un tercio del compuesto de hospitalización por causa cardiovascular y muerte cardiovascular tras un seguimiento a 22 meses en comparación con la atención habitual, siendo en dicho estudio la atención integral de la FA coste-efectiva<sup>186</sup>. Dos estudios observacionales sobre la atención integral de la FA mostraron menor número de hospitalizaciones<sup>187,188</sup>; en uno de ellos, se observó menor incidencia de ACV y en otro sin distribución aleatoria se observó una tendencia hacia una tasa más baja de la variable compuesta de muerte, hospitalización cardiovascular y consultas urgentes relacionadas con la FA<sup>189</sup>. Este tipo de abordajes se encuadran en el programa Innovative Care for Chronic Conditions Framework presentado por la Organización Mundial de la Salud<sup>190</sup>. En conclusión se trata de una mejor asistencia sanitaria.



**Figura 14.** Componentes para la óptima atención a los pacientes con FA.

<sup>a</sup> En el centro o mediante cooperación de instituciones.

<sup>b</sup> Los resultados sobre seguridad deben recogerse en base de datos publicados y monitorizadas.

Modificado de kirchhof, P. et al.

La creación de una consulta monográfica de FA que atienda de forma rápida y mediante una evaluación cardiológica completa a pacientes atendidos en Urgencias por FA de reciente aparición o conocida pero sin una razón clara para no estar anticoagulados, puede aportar importantes beneficios:

- 1) Mayor adherencia a las recomendaciones de las GPC en el manejo de los pacientes con FA, especialmente en la prevención de eventos tromboembólicos.
- 2) Optimización de los recursos sanitarios, reduciendo tiempos de espera hasta la valoración por el cardiólogo, promocionando el “**acto único**” y aportando las ventajas de una consulta monográfica (homogeneización de la asistencia, experiencia en manejo de casos complejos, entre otros).

- 3) Creación de una base de datos que permita analizar los resultados de la actividad de la consulta monográfica, la persistencia de los tratamientos, su eficacia y la seguridad.

Los objetivos de este estudio son:

#### **Objetivo general**

- Estudiar los resultados de la puesta en marcha de una consulta monográfica de FA en comparación con la estructura estándar en consulta de Cardiología general.

#### **Objetivos específicos**

- Comparar tiempos de espera para ser valorados por el cardiólogo desde que son atendidos en Urgencias.
- Comparar los pacientes con información ecocardiográfica disponible en la primera valoración por el cardiólogo.
- Comparar los pacientes con alto riesgo tromboembólico a los que se prescribe ACO.
- Estudiar la persistencia al tratamiento anticoagulante prescrito en el seguimiento.
- Evaluar los eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

## **2.2 PACIENTES Y MÉTODOS**

### **PACIENTES**

Se trata de un estudio en 2 fases (fase 1 transversal y fase 2 observacional prospectivo) realizado en el Hospital Costa del Sol que trata de determinar si la

creación de una consulta monográfica de FA ofrecería ventajas con respecto a la estructura asistencial tradicional de paciente con FA atendidos en Urgencias y posteriormente en consulta de Cardiología general.

Esta nueva estructura asistencial se ha puesto en marcha el 9 de Noviembre de 2012.

## MÉTODOS

Los pacientes atendidos en la consulta de Cardiología general (Fase 1) o de FA (Fase 2) son aquéllos dados de alta del Servicio de Urgencias del Hospital Costa del Sol con los siguientes diagnósticos:

- Fibrilación o flutter auricular sin estudio cardiológico previo.
- Fibrilación o flutter auricular persistente; es decir, que no recuperan el RS al alta de Urgencias.
- En general, paciente con FA no anticoagulada sin motivo aparente.

Se desaconseja en general la derivación de pacientes con **contraindicaciones absolutas** para la anticoagulación oral.

Los pacientes con FA no incluidos en este protocolo completan el circuito estándar, derivándose si procede a la consulta de Cardiología general.

## FASE 1. CONSULTA DE CARDIOLOGÍA GENERAL

Se analizarán las características basales del paciente, el manejo diagnóstico/terapéutico llevado a cabo el servicio de Urgencias del Hospital Costa del Sol y, en aquellos casos en los que se derive, la valoración en la consulta externa de Cardiología. Se recogerán las características clínicas y demográficas, los factores de riesgo cardiovascular, presencia y tipo de cardiopatía estructural, comorbilidades, el riesgo tromboembólico y de sangrado según las escalas CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y

HASBLED, la estrategia de tratamiento (control del ritmo frente a control de frecuencia cardiaca, tratamiento antiarrítmico, tratamiento para la prevención de fenómenos tromboembólicos, entre otros), realización de ecocardiograma y plan de futuro tras la valoración.

El cuaderno de recogida de datos se presentan en el Anexo 3.

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes atendidos en Urgencias del Hospital Costa del Sol entre Enero y Septiembre de 2012 con diagnóstico principal de FA o Flutter Auricular sin ACO previa.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con tratamiento anticoagulante prescrito antes de su atención en Urgencias.

## **FASE 2. CONSULTA MONOGRÁFICA DE FA**

Se recogerán las características clínicas y demográficas, los factores de riesgo cardiovascular, presencia y tipo de cardiopatía estructural, comorbilidades, tipo clínico de FA, el riesgo tromboembólico y de sangrado según las escalas CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HASBLED, datos electrocardiográficos, ecocardiográficos y de la laboratorio, la estrategia de tratamiento (control del ritmo frente a control de frecuencia cardiaca, tratamiento para la prevención de fenómenos tromboembólicos, tratamiento prescrito, tratamiento antiarrítmicos, etc.), si se realiza y cuándo una evaluación con ecocardiograma y el plan de futuro tras la valoración en consulta. Se analizará la persistencia al tratamiento anticoagulante en el seguimiento completo desde el momento de inclusión. Se investigarán las causas de la interrupción o sustitución del tratamiento anticoagulante. Se analizarán los eventos cardiovasculares

en el seguimiento completo (muerte de causa cardiovascular o de cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico/hemorragico o embolia sistémica no fatal y episodio de sangrado mayor).

El cuaderno de recogida de datos se presentan en el Anexo 4.

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes con FA o Flutter auricular atendidos en la consulta de FA del Hospital Costa del Sol entre Noviembre de 2012 y Mayo de 2014, sin ACO previa.

#### Criterios de exclusión:

- Menores de 18 años.
- Rechazo a participar en el estudio.
- Pacientes no localizados.
- Pacientes que no puedan completar una encuesta telefónica en el seguimiento ya sea por problemas médicos, psicosociales o relacionados con el idioma (siempre y cuando no haya alternativa, como contactar con familiares o allegados).

#### **Valoración en consulta monográfica.**

Se programa una consulta semanal todos los viernes en horario de mañana.

Se programan primeras visitas cada 20 minutos desde las 9:00 a las 13:00 horas (total: 12 pacientes).

Desde las 13:00 horas hasta las 14:15 se bloquea la agenda para poder citar revisiones cada 15 minutos, a criterio del cardiólogo responsable de la consulta.

Se dispone de un auxiliar de enfermería para realizar electrocardiograma y toma de constantes/datos antropométricos y de un ecocardiógrafo en la consulta.



**En cada primera visita** se lleva a cabo lo siguiente:

- Anamnesis y exploración física.
- Toma de constantes y datos antropométricos (presión arterial, frecuencia cardíaca, peso, estatura, perímetro abdominal)
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma (si no hay estudio previo reciente).
- Cálculo del riesgo tromboembólico con las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.
- Cálculo del riesgo hemorrágico (escala HASBLED, identificación de contraindicaciones relativas y absolutas para la ACO).
- Se realiza un diagnóstico que confirme la existencia de FA o flutter auricular y se clasifica en “FA de primera aparición/novo”, “paroxística”, “persistente”, “persistente de larga duración” o “permanente”, según las GPC de FA de 2010<sup>1</sup>.
- Identificación de potenciales causas extrínsecas o de cardiopatía estructural.
- Se propone una estrategia terapéutica para la prevención de fenómenos tromboembólicos (Anticoagulantes frente a antiagregantes), teniendo en cuenta la preferencia del paciente.
- Se propone una estrategia de control de frecuencia o control de ritmo, y en este caso, se valorará el uso de antiarrítmicos, la programación de una CVE diferida o la derivación para una ablación de venas pulmonares.

### **Seguimiento posterior**

El paciente podrá ser citado de nuevo en la consulta monográfica de FA, a criterio del cardiólogo responsable, para completar datos imprescindibles de la historia, aportar una analítica u otras pruebas complementarias que hayan podido ser solicitadas. En caso de precisar estudios más completos (ecocardiograma reglado, holter, resonancia cardíaca, cateterismo cardíaco...) se solicitarán las pruebas pertinentes y se remitirá a Consulta general de Cardiología o de Arritmias. Si se programa una CVE, se seguirá el circuito establecido según el protocolo del centro.

Si el estudio se completa en la primera visita y se establece un tratamiento definitivo, se derivará a su Médico de Atención Primaria. En caso de precisar una nueva valoración clínica para valorar la idoneidad del tratamiento prescrito (por ejemplo, fármacos antiarrítmicos) se remite a consulta externa de Cardiología, en el tiempo que a juicio del cardiólogo considere oportuno.

## **2.3 ANALISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará un análisis descriptivo usando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, y medidas de distribución de frecuencias para las cualitativas. Se realizará un análisis univariado empleando como variables principales el tratamiento anticoagulante prescrito, la persistencia o no en el tratamiento con ACO y el desarrollo o no de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Para las variables cuantitativas se aplicará la T-student para muestras independientes. El análisis univariado de las variables cualitativas se realizará aplicando Chi-cuadrado o el test de Fischer (en caso de observaciones esperadas inferior a 5 en más del 20% de las casillas). Se empleará el método de Kaplan-Meier para analizar las curvas de supervivencia libre de eventos cardiovasculares y de persistencia del tratamiento con ACO en el seguimiento. Finalmente se realizará un análisis de regresión logística binaria (Variable dependiente: Prescripción de anticoagulación oral), incluyendo las variables desbalanceadas en el análisis univariante, incluidas por métodos de pasos hacia delante con criterio de entrada  $p < 0.1$ . Se calcularán las respectivas odds ratios, hazard ratios e intervalos de confianza al 95%. La significación estadística se alcanzarán con  $p < 0.05$ . Se empleará el paquete estadístico SPSS 20.0.

## RESULTADOS

### RESULTADOS DE LA CONSULTA DE CARDIOLOGÍA GENERAL (FASE 1)

Se identificaron 699 episodios de pacientes atendidos en Urgencias entre Enero y Septiembre de 2012 con diagnóstico de FA, de los cuales fueron excluidos 394 por tratarse de FA previamente anticoagulados. De los 305 episodios restantes se excluyeron los episodios repetidos del mismo paciente, identificándose finalmente 284 pacientes con FA no anticoagulados previamente. De éstos, 199 pacientes fueron valorados por Cardiología (figura 13), que son los incluidos finalmente en la fase 1.

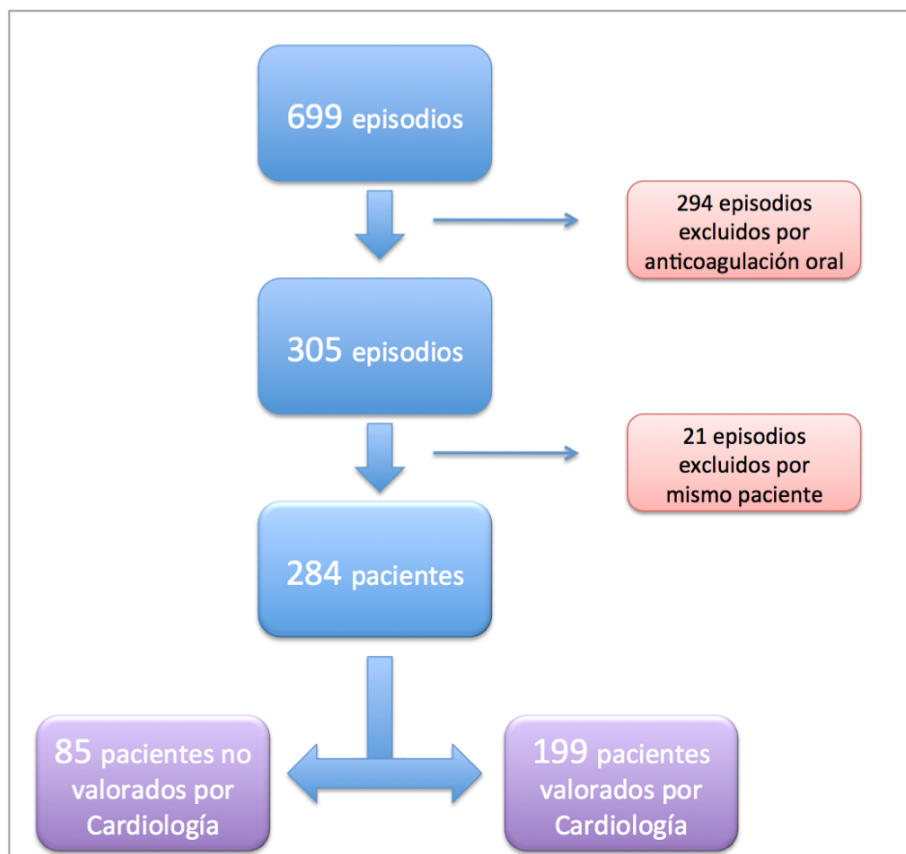


Figura 14. Inclusión de pacientes atendidos en Urgencias entre Enero-Septiembre 2012 (Fase 1).

La edad media fue de  $68,8 \pm 12,7$  años. El 46,7% eran hombres. Tenían HTA el 64,3% y DM el 19,1%. El 9,5% de pacientes padecían IC o tenían FEVI < 40%. El 7% había tenido ACV o AIT previo. La puntuación CHADS<sub>2</sub> media era de  $1,5 \pm 1,2$ , CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc

2,7 ± 1,7. La puntuación de la escala HASBLED era de 0,8 ± 0,6. Las características basales de los pacientes se encuentran en la tabla 17.

Características basales	Pacientes fase 1 (N=199)
Sexo varón	93 (46,7%)
Edad	68,8 ± 12,7
HTA	128 (64,3%)
Diabetes Mellitus	38 (19,1%)
ACV/AIT previo	14 (7%)
Enfermedad vascular	18 (9%)
IC/FEVI < 40%	19 (9,5%)
<65 años	67 (33,7%)
65-74 años	57 (28,6%)
≥75 años	75 (37,7%)
Sangrados previos	0
TAS>160mmHg	6 (3%)
Ictus previo	9 (4,5%)
Hepatopatía	2 (1%)
INR lábil	0
Consumo fármacos	5 (2,5%)
Alcohol	5 (2,5%)
Alteración función renal	1 (0,5%)
CI previa	21 (10,6%)
CHADS <sub>2</sub>	1,5 ± 1,2
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	2,7 ± 1,7
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc = 0	20 (10,1%)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc = 1	33 (16,6%)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≥ 2	146 (73,4%)
HASBLED	0,8 ± 0,6

**Tabla 17.** Características basales de los pacientes de la Fase 1

### 3.1.1 Características y actuación durante el episodio de Urgencias.

La FA fue la arritmia más frecuente en estos pacientes (92,5%), seguido del flutter auricular en el 5% (tabla 18).

**Al alta de urgencias, se pautó tratamiento anticoagulante en un 50,7%** (36,2% AVK, 8% NACO y 6,5% HBPM). Solamente 2 paciente tenían indicación de ACO por otro motivo diferente a FA (uno por EM con AI>50mm y uno portador de prótesis valvular mecánica). Ningún paciente presentaba contraindicación absoluta para la ACO (tabla 19).

De los pacientes con **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc≥2 se anticoagularon al 56,2%** y al 35,8% de los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≤1 (p=0,011) (tabla 20).

Existe una **mayor tendencia de anticoagulación según aumenta la edad**. Al alta de Urgencias estaban anticoagulados el 38,8% de los pacientes menores de 65 años, el 57,9% de los pacientes con edades comprendidas entre 65-74 años y el 56% de los pacientes con 75 años o más (p=0,055) (tabla 21).

Más de la mitad de los pacientes tenían prescrito al alta de urgencias tratamiento para el control de la FC, siendo el betabloqueante el más utilizado (38,7%). La gran mayoría no tenían tratamiento antiarrítmico, siendo la amiodarona la más utilizada (8,5%).

Casi el 50% de pacientes, al alta, continuaban con FA/Flutter auricular. La cardioversión espontánea fue más frecuente que la farmacológica y la eléctrica (28,1%, 15,6% y 6,5% respectivamente). El 45,2% tenían ETT previo o se realizó durante su estancia en urgencias. Sólo un paciente estuvo ingresado en urgencias durante más de 48 horas (tabla 19).

Tipo de arritmia en Urgencias	Pacientes fase 1 (N=199)
FA	184 (92,5%)
Flutter auricular	10 (5%)
FA±Flutter auricular	5 (2,5%)

**Tabla 18.** Tipo de arritmia en Urgencias de los pacientes de la Fase 1

<b>Episodio de Urgencias</b>	<b>Pacientes fase 1 (N=199)</b>
<b>Tratamiento antitrombótico</b>	
Antiagregación simple	77 (38,7%)
Doble antiagregación	3 (1,5%)
AVK±antiagregación	72 (36,2%)
ACOD±antiagregación	16 (8%)
HBPM±antiagregación	13 (6,5%)
Sin tratamiento	18 (9%)
<b>ACO distinta a FA</b>	
No	197 (99%)
Prótesis mecánica	1 (0,5%)
EM con AI > 50mm	1 (0,5%)
<b>CI absoluta para ACO</b>	0
<b>Tratamiento FC</b>	
Betabloqueantes	77 (38,7%)
Calcioantagonistas	16 (8%)
Digoxina	7 (3,5%)
Ivabradina	1 (0,5%)
Combinación	6 (3%)
Sin tratamiento	93 (46,7%)
<b>Antiarrítmicos</b>	
Grupo IC	3 (1,5%)
Dronedarona	7 (3,5%)
Amiodarona	17 (8,5%)
Sotalol	0
Sin tratamiento	172 (86,4%)
<b>Cardioversión</b>	
Espontánea	56 (28,1%)
Farmacológica	31 (15,6%)
Eléctrica	13 (6,5%)
No	99 (49,7%)
<b>ETT previo o en Urgencias</b>	90 (45,2%)
<b>Ingreso &gt; 48 horas</b>	1 (0,5%)

**Tabla 19.** Características durante el episodio de Urgencias de los pacientes de la Fase 1

URGENCIAS		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Sin anticoagulación	Con anticoagulación
≤1	64,2%	35,8%
≥2	43,8%	56,2%
P=0,011		

**Tabla 20.** Análisis del tratamiento anticoagulante según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc en Urgencias

URGENCIAS		
Edad	Sin anticoagulación	Con anticoagulación
<65 años	61,2%	38,8%
65-74 años	42,1%	57,9%
≥75 años	44%	56,0%
p=0,055		

**Tabla 21.** Análisis del tratamiento anticoagulante según la edad en Urgencias

### 3.1.2 Características y actuación en la consulta de Cardiología

El tiempo medio de valoración por Cardiología tras el episodio de urgencias fue de 8 semanas. Se realizó ETT en la consulta en el 32,2%. La función renal estaba disponible en el 99,5% de pacientes. La mayoría de pacientes se encontraban en RS (60,3%).

**Se pautó anticoagulación en el 62,2%** (AVK 44,2%, Dabigatran 10,5%, Rivaroxaban 6% y HBPM 1,5%). Se solicitó CVE ambulatoria al 4,5% de pacientes; el 78% se encontraban bajo tratamiento con AVK y el resto con Dabigatran.

Se encuentran anticoagulados tras la visita a la consulta de Cardiología el **73,3% de los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc≥2** y el 32,1% de los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≤1 (p<0,001) (tabla 25).

El 7,5% precisó de una segunda consulta para valorar el inicio de anticoagulación. El 89,9% de pacientes continúan en revisiones periódicas por Cardiología (tabla 22).

Al igual que ocurre en Urgencias, existe una **mayor tasa de anticoagulación según aumenta la edad**. Al alta de la consulta de Cardiología se anticoagulan al 73,3% a los pacientes mayores de 75 años, al 77,2% de los pacientes entre 65-74 años y al 37,3% de los menores de 65 años (p<0,001) (tabla 24).

<b>Consulta Cardiología</b>	<b>Pacientes fase 1 (N=199)</b>
<b>Semanas hasta consulta</b>	7,8 ± 9,5
<b>Realización de ETT en consulta</b>	64 (32,2%)
<b>Función renal en consulta</b>	198 (99,5%)
<b>ECG en consulta</b>	189 (95%)
<b>Ritmo en consulta</b>	
Ritmo sinusal	120 (60,3%)
FA	69 (34,6%)
Flutter auricular	3 (1,5%)
Otros	3 (1,5%)
No se conoce	4 (2%)
<b>Tratamiento antitrombótico en consulta</b>	
Antiagregación	49 (24,6%)
Doble antiagregación	3 (1,5%)
AVK	81 (40,7%)
Dabigatran	21 (10,5%)
Rivaroxaban	12 (6,03%)
AVK±antiagregación	7 (3,5%)
HBPM±antiagregación	3 (1,5%)
Ninguno	23 (11,5%)
<b>CVE programa en consulta</b>	9 (4,5%)
CVE con antiarrítmico	5 (2,5%)
CVE con AVK	7 (78%)
CVE con Dabigatran	2 (22%)
<b>Antiarrítmico</b>	27 (13,5%)
IC	5 (18,5%)
Dronedarona	7 (26%)
Amiodarona	15 (55,5%)
<b>Necesidad otra consulta para ACO</b>	15 (7,5%)
<b>Derivación</b>	
Alta	19 (9,54%)
Revisión	179 (89,9%)
Urgencias ± ingreso	1 (0,5%)

**Tabla 22.** Características durante la consulta de Cardiología de los pacientes de la Fase 1



### 3.1.3 Análisis Univariado

Los factores que se asocian a la prescripción de anticoagulación son (tabla 23):

1. **HTA:** los hipertensos se encuentran anticoagulados con mayor frecuencia (68,8% vs 50,7%;  $p=0,012$ ).
2. **IC o FEVI<40%:** los pacientes atendidos en consulta de cardiología con IC o FEVI<40% se encuentran anticoagulados en el 89,5% frente al 59,4%;  $p=0,010$ .
3. **Sexo:** las mujeres se encuentran anticoaguladas en mayor proporción que los hombres (71,7% vs 51,6%;  $p=0,004$ ).
4. **Edad:** los pacientes con más de 65 años se encuentran anticoagulados en mayor proporción, siendo más frecuente en aquellos entre 65-74 años (77,2% 65-74 años, 73,3%  $\geq 75$  años;  $p<0,001$ ) (tabla 24).
5. **Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc:** En los pacientes con indicación clara de ACO (puntuación de escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$ ), se observa una mayor tasa de anticoagulación que aquéllos con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc entre 0-1 (73,3% anticoagulación con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  vs 32,1% con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\leq 1$ ;  $p<0,001$ ) (tabla 25).
6. **Fármacos:** aquellos pacientes que no tomaban fármacos tipo AINEs, corticoides o antiagregantes estaban anticoagulados en mayor proporción (63,9% vs 0%;  $p=0,007$ ).
7. **Valvulopatía significativa:** Los pacientes con valvulopatía significativa se anticoagulan en mayor proporción en comparación con los que no la tienen (91,7% vs 60,3%;  $p=0,033$ .)
8. **Tratamiento para control de FC:** los pacientes con tratamiento para control de la FC, se encuentran anticoagulados en mayor proporción (72,6% vs 50,5%;  $p=0,001$ ).
9. **Cardioversión:** los pacientes que al alta de urgencias se encontraban aún en FA o flutter auricular, fueron anticoagulados con mayor frecuencia que los que estaban en RS ( $p<0,001$ ).

Existen otras variables, que aunque no alcanzan la significación estadística, existe una tendencia a mayor anticoagulación:

1. **DM:** los pacientes con DM se encuentran anticoagulados en mayor proporción que aquellos que no la padecen (71,1% vs 60,2%).
2. **Antecedente de ACV/AIT:** se encuentran anticoagulados en una ligera mayor proporción aquéllos sin historia previa de ACV/AIT (57,1% vs 60,7%).
3. **Cardiopatía estructural:** en los pacientes con cardiopatía estructural hay mayor tendencia a la ACO (76,7% vs 58,9%) frente a aquellos sin cardiopatía estructural.

En la tabla 26 se expresan la comparación de las tasas de anticoagulación entre la visita a Urgencias y la consulta de Cardiología tanto general como por riesgo tromboembólico.

CONSULTA CARDIOLOGÍA		
Edad	Sin anticoagulación	Con anticoagulación
<65 años	62,7%	37,3%
65-74 años	22,8%	77,2%
≥75 años	26,7%	73,3%
p<0,001		

**Tabla 24.** Análisis del tratamiento anticoagulante según la edad en consulta de Cardiología

CONSULTA CARDIOLOGÍA		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Sin anticoagulación	Con anticoagulación
≤1	67,9%	32,1%
≥2	26,7%	73,3%
p<0,001		

**Tabla 25.** Análisis del tratamiento anticoagulante según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc en consulta Cardiología

CONSULTA CARDIOLOGÍA		
	Anticoagulación	Valor de p
Mujer	SI: 71,7% NO: 51,6%	0,004
HTA	SI: 68,8% NO: 50,7%	0,012
Diabetes mellitus	SI: 71,1% NO: 60,2%	NS
AIT/Ictus	SI: 57,1% NO: 60,7%	NS
Enfermedad vascular	SI: 66,7% NO: 61,7%	NS
ICC/FEVI<40%	SI: 89,5% NO: 59,4%	0,010
ACV isquémico/hemorrágico	SI: 66,7% NO: 62,1%	NS
Fármacos	SI: 0% NO: 63,9%	0,007
CI previa	SI: 66,7% NO: 61,8%	NS
C. Estructural	SI: 76,7% NO: 58,9%	NS
Valvulopatía	SI: 91,7% NO: 60,3%	0,033
Tratamiento control FC	SI: 72,6% NO: 50,5%	0,001
Tratamiento antiarrítmico	SI: 55,6% NO: 63,4%	NS
ETT previo o consulta	SI: 63,2% NO: 60,3%	NS
ETT consulta	SI: 54,7% NO: 65,9%	NS
Función renal consulta	SI: 62,1% NO: 100%	NS
ETT previo o urgencias	SI: 68,9% NO: 56,9%	NS

**Tabla 23.** Análisis univariado del tratamiento anticoagulante en consulta de Cardiología según variables.

ANTICOAGULACIÓN	URGENCIAS	CONSULTA CARDIOLOGÍA
Anticoagulación general	41,9%	62,2%
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≥2	48,71%	73,28%
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≤1	26,9%	32%

**Tabla 26.** Comparación del tratamiento anticoagulante en la visita a Urgencias y en la visita a consulta de Cardiología

### 3.1.4 Análisis de regresión logística

Los factores que asocian a ACO son la edad (OR 1,09 IC 95% 1,02-1,16; p=0,008) y el sexo femenino (OR 0,33 IC 95% 0,11-0,97; p=0,045) (tabla 27).

MULTIVARIABLE	CONSULTA CARDIOLOGÍA	
	OR (IC 95%)	Valor p
HTA	0,55 (0,18-1,68)	0,294
Diabetes mellitus	0,59 (0,17-2,03)	0,407
ICC/FECVI<40%	0,19 (0,03-1,20)	0,079
Edad	1,09 (1,02-1,16)	0,008
Sexo femenino	0,33 (0,11-0,97)	0,045
Cardiopatía estructural	0,40 (0,15-1,01)	0,054
Enfermedad vascular	1,14 (0,27-4,77)	0,858
Embolismo	0,93 (0,12-7,17)	0,952
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	0,67 (0,29-1,56)	0,362

**Tabla 27.** Análisis multivariable del tratamiento anticoagulante

### 3.2 RESULTADOS DE LA CONSULTA MONOGRÁFICA DE FA (FASE 2)

Se atendieron 532 episodios entre Noviembre 2012 a Mayo 2014, en la consulta monográfica de FA. 75 pacientes fueron excluidos por no presentar los criterios de derivación previamente definidos o por ser revisiones de pacientes atendidos en esta consulta previamente, por lo que finalmente se incluyen 457 pacientes con FA atendidos en la consulta de FA que son los que componen la fase 2 (figura 15).

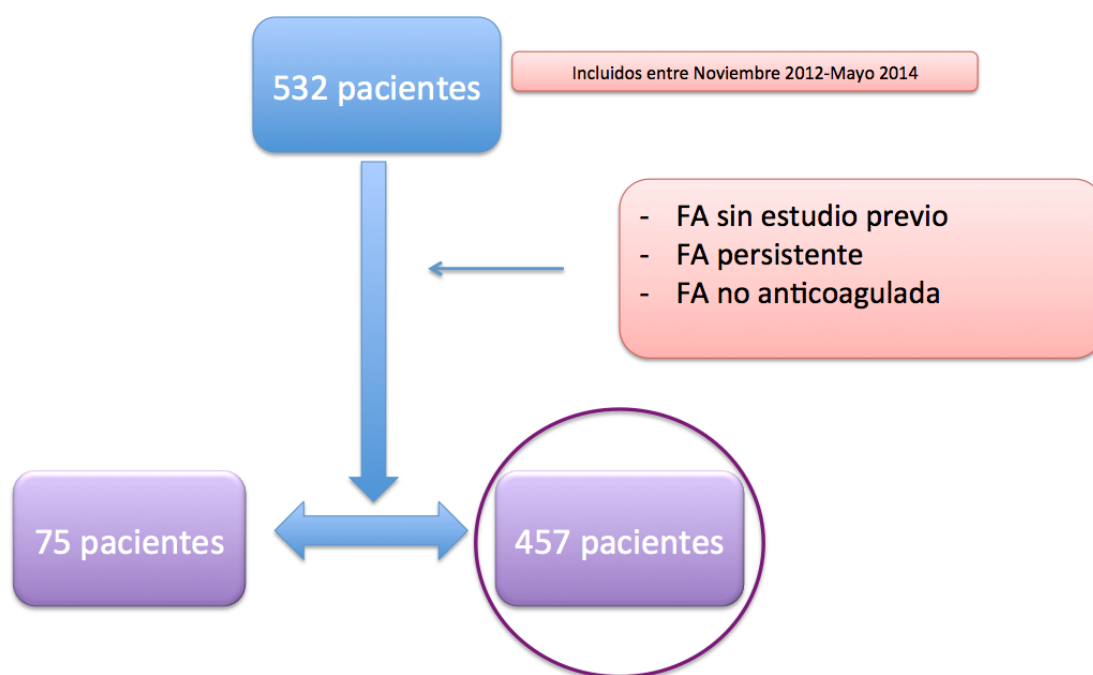


Figura 15. Inclusión de pacientes en la fase 2

La edad media fue de  $69,3 \pm 14,7$  años. El 51,2% eran hombres. Tenían HTA el 63,5% y DM el 23,4%. El 10,5% de pacientes padecían IC o tenían FEVI < 40%. El 9,2% había tenido ACV, AIT previo o embolia periférica.

La media de la escala CHADS<sub>2</sub> era de  $1,6 \pm 1,3$ , CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $2,8 \pm 1,8$ . La puntuación de la escala HASBLED era  $1,1 \pm 0,8$ , siendo el valor más frecuente la edad mayor a 65 años.

El 84,2% se trataba de una FA (resto flutter auricular). El 44,4%, 49,7% y el 5,9% eran paroxística, persistente o permanente respectivamente según la definición de las guías de la ESC de FA de 2010<sup>1</sup>.

El 16,6% de pacientes estaban en tratamiento con ACO previo a su visita a Urgencias.

Presentaban cardiopatía isquémica previa el 11,4% de los pacientes (el 100% de los que se realizó revascularización de forma percutánea habían pasado más de 12 meses desde la misma y de los sometidos a cirugía de revascularización el 75% se realizó hacía más de un año).

Presentaban cardiopatía estructural el 26,3% (la mayoría cardiopatía hipertensiva, 64,1%). Las características basales de los pacientes de la fase 2 se encuentran en las tablas 28 y 29.

<b>Características basales</b>	<b>Pacientes fase 2 (N=457)</b>
Sexo varón	234 (51,2%)
Edad	69,3 ± 14,0
<65 años	136 (29,8%)
65-74 años	136 (29,8%)
≥75 años	185 (40,5%)
Fumador activo	51 (11,2%)
HTA	290 (63,5%)
Diabetes Mellitus	107 (23,4%)
Dislipemia	179 (39,2%)
Enfermedad pulmonar	67 (14,7%)
IMC	29,3 ± 5,3
Insuficiencia Cardíaca/FEVI<40%	48 (10,5%)
ACV/AIT/Embolia periférica	42 (9,2%)
ACV	28 (6,1%)
Embolia periférica	1 (0,2%)
Enfermedad vascular	48 (10,5%)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	2,8 ± 1,8
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc=0	58 (12,7%)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc=1	53 (11,6%)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc≥2	346 (75,7%)
CHADS <sub>2</sub>	1,6 ± 1,3
Flutter auricular	59 (12,9%)
Fibrilación auricular	385 (84,2%)
Paroxística	203 (44,4%)
Persistente	227 (49,7%)
Permanente	27 (5,9%)
Uso de ACO previo a Urgencias	76 (16,6%)

**Tabla 28.** Características basales de los pacientes de la Fase 2.

<b>Características basales</b>	<b>Pacientes fase 2 (N=457)</b>
Sangrado mayor o predisposición	37 (8,1%)
TAS > 160mmHg	15 (3,3%)
Hepatopatía significativa	10 (2,2%)
Creatinina >2,27mg/dl, diálisis o trasplante renal	8 (1,8%)
INR inestable/elevado o TRT<65%	2 (0,4%)
Consumo de fármacos (AINEs, corticoides...)	64 (14%)
Consumo excesivo de alcohol	29 (6,3%)
HASBLED	1,1 ± 0,8
Cardiopatía isquémica previa	52 (11,4%)
SCACEST ± SCASEST	21 (4,6%)
SCASEST	17 (3,7%)
Cardiopatía isquémica crónica sin SCA ni ICP	6 (1,3%)
ICP con stent (total >12 meses)	24 (5,3%)
Cirugía coronaria (25% < 12 meses)	12 (2,7%)
Enfermedad coronaria severa	4 (0,9%)
<b>Cardiopatía estructural</b>	<b>131 (28,7%)</b>
Cardiopatía isquémica con IAM previo	19 (14,5%)
Miocardiopatía dilatada	12 (9,2%)
Miocardiopatía hipertrófica	9 (6,9%)
Otras miocardiopatías	3 (2,3%)
Cardiopatía hipertensiva	84 (64,1%)
Miscelánea (pericardiopatías, tumores, cardiopatías congénitas...)	4 (3,0%)

**Tabla 29.** Características basales de los pacientes de la Fase 2.



27 pacientes (5,9% del total) presentaban valvulopatía izquierda significativa. Sólo 9 pacientes (2%) eran portadores de prótesis mecánica (tabla 30).

El 20% de los pacientes tenían necesidad de antiagregación distinta a la FA (por presentar ACV/AIT previo o enfermedad arterial coronaria, entre otros) y el 3,9% necesidad de ACO por motivo diferente a la FA. El motivo más frecuente de ACO distinta a la FA fue el ser portador de prótesis mecánica (tabla 31).

La contraindicación absoluta para la ACO se encontró en 6 pacientes (1,3%).

<b>Valvulopatías</b>	<b>Pacientes fase 2 (N=457)</b>
<b>Valvulopatía izquierda significativa</b>	<b>27 (5,9%)</b>
Estenosis mitral moderada/severa	4 (14,8%)
Estenosis aórtica severa	3 (11,1%)
Insuficiencia mitral severa	9 (33,3%)
Insuficiencia aórtica severa	3 (11,1%)
Insuficiencia mitral moderada y prolapso mitral	2 (7,4%)
Insuficiencia mitral + Insuficiencia aórtica con dilatación de ventrículo izquierdo ± síntomas	6 (22,2%)
<b>Prótesis mecánica</b>	<b>9 (2%)</b>

**Tabla 30.** Valvulopatía izquierda significativa de los pacientes de la Fase 2

<b>Antiagregación/ACO independiente FA</b>	<b>Pacientes fase 2 (N=457)</b>
<b>Necesidad antiagregación distinta FA</b>	<b>92 (20,1%)</b>
<b>Necesidad ACO distinta FA</b>	<b>18 (3,9%)</b>
Prótesis mecánica	9 (50%)
Estenosis mitral y aurícula izquierda >50mm	1 (5,5%)
EDEV (TVP o TEP) reciente	2 (11,1%)
Trombofilia	1 (5,5%)
Otros	5 (27,8%)
<b>Contraindicación absoluta para anticoagulación</b>	<b>6 (1,3%)</b>
Hemorragia intracraneal reciente	1 (16,6%)
Otros	5 (83,3%)

**Tabla 31.** Antiagregación o anticoagulación independiente de FA de los pacientes de la Fase 2

De la analítica que se extrajo a los pacientes destacar que la creatinina tenía una media de  $0,9 \pm 0,4$ mg/dl y se estimó el filtrado glomerular mediante 3 fórmulas: MDRD, CKD-EPI y Cockcroft-Gault ( $87,4 \pm 29,6$ ml/min;  $79,1 \pm 22,3$ ml/min;  $90,6 \pm 41,2$ ; respectivamente) (tabla 32).

<b>Analítica</b>	
Hemoglobina (g/dl)	$13,8 \pm 1,7$
Plaquetas (/μl)	$235.026 \pm 72.635$
Glucosa en ayunas (mg/dl)	$105,3 \pm 28,3$
Creatinina (mg/dl)	$0,9 \pm 0,4$
FG MDRD (ml/min)	$87,4 \pm 29,6$
FG CKD-EPI (ml/min)	$79,1 \pm 22,3$
FG Cockcroft-Gault (ml/min)	$90,6 \pm 41,2$
Ácido Úrico (mg/dl)	$6,1 \pm 1,8$
Colesterol total (mg/dl)	$178,8 \pm 40,0$
LDL (mg/dl)	$106,4 \pm 39,7$
HDL (mg/dl)	$51,4 \pm 15,1$
Triglicéridos (mg/dl)	$128,2 \pm 98,8$
HbA1C (%)	$6,3 \pm 1,0$
VSG (mm/h)	$15,3 \pm 17,0$
Proteína C reactiva (mg/dl)	$1,7 \pm 4,7$
Dímero D (mg/dl)	$943,2 \pm 2300,8$
Fibrinógeno (mg/dl)	$388,2 \pm 95,2$

**Tabla 32.** Analítica de los pacientes de la Fase 2.

De los pacientes de los que se disponía información ecocardiográfica el 93,4% tenían función sistólica del VI conservada. Solamente el 1,3% presentaban disfunción sistólica del VI severa. El tamaño medio de la aurícula izquierda era de  $40 \pm 5,7$  mm. El 30,4% de pacientes presentaban hipertrofia del VI, siendo leve en el 69,8% de estos (tabla 33).

El ECG tenía una duración de QRS media de  $92,2 \pm 19,1$  ms. El 6,3% presentaban un QRS  $>120$  ms y el 9,4 criterios de hipertrofia ventricular izquierda por Romhilt-Estes.

<b>Ecocardiograma transtorácico</b>	<b>N= 447</b>
Tamaño aurícula izquierda paraesternal eje largo (mm)	$40,0 \pm 5,7$
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	$60,1 \pm 6,8$
Función sistólica ventrículo izquierdo	
Normal	427 (93,4%)
Limítrofe	1 (0,2%)
Levemente deprimida	10 (2,2%)
Moderadamente deprimida	3 (0,7%)
Severamente deprimida	6 (1,3%)
Hipertrofia ventricular izquierda	139 (30,4%)
Hipertrofia leve	97 (69,8%)
Hipertrofia moderada	36 (25,9%)
Hipertrofia severa	6 (4,32%)

**Tabla 33.** Características del ecocardiograma transtorácico de los pacientes de la Fase 2.

### 3.2.1 Características y actuación durante el episodio de Urgencias.

Al alta de Urgencias, se pautó tratamiento anticoagulante en un 62,6% (16,2% AVK, 6,3% ACOD, 13,3% HBPM, 9,6% AVK + HBPM y resto con alguno de los anteriores más antiagregación). El 10,7% de los pacientes no tenían tratamiento antitrombótico al alta de Urgencias (tabla 34).

De los pacientes con  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  se anticoagularon al 72,5% y al 31,5% de los pacientes con  $CHA_2DS_2VASc \leq 1$  ( $p < 0,001$ ) (tabla 35).

Más de la mitad de los pacientes (60%) tenían prescrito al alta de urgencias tratamiento para el control de la FC, siendo el betabloqueante el más utilizado (40,9%). La gran mayoría no tenían tratamiento antiarrítmico (79,6%), siendo la amiodarona la más utilizada (14,2%).

El 58,2% continuaban al alta en FA/Flutter auricular. La cardioversión más frecuente fue la farmacológica (17,3% del total de pacientes; en la mayoría de los casos con amiodarona).

El 33% de pacientes tenían ETT previo o se realizó durante su estancia en Urgencias y el 12,7% fue valorado por Cardiología durante la misma. Sólo 1 paciente estuvo ingreso en Urgencias durante más de 48 horas.

<b>Episodio de Urgencias</b>	<b>Pacientes fase 2 (N=457)</b>
<b>Tratamiento antitrombótico</b>	
Antiagregación simple	117 (25,6%)
Doble antiagregación	5 (1,1%)
AVK	74 (16,2%)
ACOD	29 (6,3%)
HBPM	61 (13,3%)
AVK + HBPM	44 (9,6%)
AVK/ACOD/HBPM + antiagregación	75 (16,5%)
Sin tratamiento	49 (10,7%)
<b>Tratamiento FC</b>	
Betabloqueantes	187 (40,9%)
Calcioantagonistas	51 (11,2%)
Digoxina	17 (3,7%)
Combinación	19 (4,2%)
Sin tratamiento	183 (40,0%)
<b>Antiarrítmicos</b>	
Grupo IC	19 (4,2%)
Dronedarona	7 (1,5%)
Amiodarona	65 (14,2%)
Sotalol	2 (0,4%)
Sin tratamiento	364 (79,6%)
<b>Cardioversión</b>	
Espontánea	78 (17,1%)
Farmacológica	79 (17,3%)
Eléctrica	34 (7,4%)
No	266 (58,2%)
<b>ETT previo o en Urgencias</b>	151 (33%)
<b>Ingreso &gt; 48 horas</b>	1 (0,2%)
<b>Valoración cardiología en ingreso</b>	58 (12,7%)

**Tabla 34.** Características durante el episodio de Urgencias de los pacientes de la Fase 2

URGENCIAS		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Sin anticoagulación	Con anticoagulación
≤1	68,5%	31,5%
≥2	27,5%	72,5%
p<0,001		

**Tabla 35.** Análisis del tratamiento anticoagulante según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc en Urgencias de pacientes de la Fase 2

### 3.2.2 Características y actuación en la consulta de FA

El tiempo de valoración por Cardiología tras el episodio de Urgencias fue de  $12,1 \pm 8,9$  días. Se realizó ETT en la consulta al 67%, disponiendo de información ecocardiográfica en el 89,1% de pacientes. La función renal estaba disponible en el 98,7% de pacientes. La mayoría de pacientes se encontraban en RS (53,8%). Se decidió control de ritmo en el 66,7%.

Tras la consulta de FA el 83,4% se derivó a consulta de Cardiología general, el 14,9% a Atención Primaria y el resto se derivó a Urgencias ± ingreso hospitalario (tabla 36).

Se pautó anticoagulación en el 75,2% (AVK 28%, Dabigatran 18,6%, Rivaroxaban 16,4%, Apixaban 9,4%, resto algún anticoagulante oral/HBPM + antiagregación) (tabla 37). En el 8,8% de pacientes se precisó de una consulta adicional para el inicio de ACO.

En aquellos pacientes con ACOD, se utilizó la dosis máxima en el 71,9% de éstos. El antiagregante más utilizado por el ácido acetilsalicílico.

Se encuentran anticoagulados tras la visita a la consulta de Cardiología el 87,8% de los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc≥2 (aumenta al 96,2% tras consulta adicional) y el 36% de los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≤1 (p<0,001) (tabla 38).

En la tabla 39 se expresan la comparación de las tasas de ACO entre la visita a Urgencias y la consulta monográfica de FA tanto general como por riesgo tromboembólico.

<b>Consulta de FA</b>	<b>Pacientes fase 2 (N=457)</b>
Tiempo Urgencias-Consulta (días)	12,1 ± 8,9
ECG en consulta	442 (96,7%)
<b>Ritmo en consulta</b>	
Ritmo sinusal	246 (53,8%)
FA	175 (38,3%)
Flutter auricular	32 (7,0%)
Otros	4 (0,9%)
Función renal disponible en consulta	451 (98,7%)
ETT previo o en consulta	407 (89,1%)
ETT en consulta	306 (67%)
<b>Estrategia de control (ritmo vs FC)</b>	
Control de ritmo	305 (66,7%)
Control de FC	151 (33,0%)
Necesidad de consulta adicional para inicio de ACO	40 (8,8%)
<b>Derivación tras consulta</b>	
Seguimiento Cardiología	381 (83,4%)
Seguimiento por Atención Primaria	68 (14,9%)
Urgencias/Ingreso Hospitalario	8 (1,8%)

**Tabla 36.** Características en consulta monográfica de FA de los pacientes de la Fase 2.

Consulta de FA	Pacientes fase 2 (N=457)
<b>Tratamiento antitrombótico</b>	
Antiagregación simple	50 (10,9%)
Doble antiagregación	3 (0,7%)
AVK	128 (28%)
ACOD	203 (44,4%)
Dabigatran	85 (18,6%)
Rivaroxaban	75 (16,4%)
Apixaban	43 (9,4%)
AVK/ACOD+ antiagregación	8 (1,7%)
HBPM ± antiagregación	4 (0,9%)
Sin tratamiento	60 (13,1%)
<b>Dosis ACOD</b>	
Máxima	151 (71,9%)
Mínima	59 (28,1%)
Triple terapia	1 (0,2%)
AAS	67 (14,7%)
Dosis AAS 100mg	58 (86,6%)
Clopidogrel	8 (1,8%)
Ticagrelor	1 (0,2%)
Prasugrel	1 (0,2%)

**Tabla 37.** Tratamiento antitrombótico en consulta monográfica de FA de los pacientes de la Fase 2



CONSULTA DE FA		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	Sin anticoagulación	Con anticoagulación
≤1	64,0%	36,0%
≥2	12,2%	87,8%
p<0,001		

**Tabla 38.** Análisis del tratamiento anticoagulante según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc en consulta de FA de pacientes de la Fase 2

ANTICOAGULACIÓN	URGENCIAS	CONSULTA CARDIOLOGÍA
Anticoagulación general	62,6%	75,2%
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≥2	72,5%	87,8%
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≤1	31,5%	36,0%

**Tabla 39.** Comparación del tratamiento anticoagulante en la visita a Urgencias y en la visita a consulta de FA en los pacientes de la Fase 2

La mayoría de pacientes (67,2%) estaban con tratamiento para control de la frecuencia cardiaca siendo los betabloqueantes los más utilizados (al menos el 49,7%). Pocos pacientes estaban con fármacos antiarrítmicos (21,4%) siendo la Amiodarona el más utilizado (9,2% del total). El resto de fármacos utilizados se muestran en la tabla 40.

Se solicitó CVE ambulatoria en el 12,3% de los pacientes. El ACO más utilizado en estos pacientes fue el Dabigatran (51,8%), seguido de AVK (46,4%). Sólo 1 pacientes estaba bajo tratamiento con Rivaroxaban. Ninguno con Apixaban. Solamente el 21,2% de los pacientes sometidos a CVE estaban con tratamiento antiarrítmicos (tabla 41).

Consulta de FA	Pacientes fase 2 (N=457)
IECA	80 (17,5%)
ARA II	155 (33,9%)
Inhibidores mineralocorticoides	13 (2,8%)
Ivabradina	4 (0,9%)
Estatina	131 (28,7%)
Ranolazina	3 (0,7%)
Insulina	20 (4,4%)
Antidiabéticos orales	58 (12,7%)
Alopurinol	18 (3,9%)
<b>Tratamiento FC</b>	
Betabloqueantes	227 (49,7%)
Calcioantagonistas	51 (11,2%)
Digoxina	8 (1,8%)
Combinación	20 (4,4%)
Sin tratamiento	150 (32,8%)
<b>Antiarrítmicos</b>	
Grupo IC	20 (4,4%)
Dronedarona	35 (7,7%)
Amiodarona	42 (9,2%)
Sin tratamiento	359 (78,6%)

**Tabla 40.** Tratamiento adicional en consulta monográfica de FA de los pacientes de la Fase 2

Consulta de FA	Pacientes fase 2 (N=457)
CVE ambulatoria	56 (12,3%)
<b>ACO pre-CVE ambulatoria</b>	
AVK	26 (46,4%)
Dabigatran	29 (51,8%)
Rivaroxaban	1 (1,8%)
Antiarrítmico pre-CVE ambulatoria	97 (21,2%)

**Tabla 41.** Características de cardioversión eléctrica ambulatoria de los pacientes de la Fase 2

### 3.2.3 Persistencia del tratamiento anticoagulante en el seguimiento

Se realiza un seguimiento de los pacientes atendidos en la consulta monográfica de FA durante un tiempo medio de  $55,4 \pm 19,3$  semanas. El 92,4% de los pacientes mantienen la ACO durante el periodo de seguimiento y el 83,9% mantiene el mismo ACO. El cambio de ACO que se realiza se muestra en la tabla 42.

Persistencia ACO en seguimiento	Pacientes con ACO fase 2 (N=331)
<b>Tratamiento ACO en primera consulta</b>	
Dabigatran 150mg	52 (11,4%)
Dabigatran 110mg	33 (7,2%)
Rivaroxaban 20mg	56 (12,3%)
Rivaroxaban 15mg	20 (4,4%)
Apixaban 5mg	30 (6,6%)
Apixaban 2,5mg	9 (2,0%)
AVK	131 (28,7%)
Mantiene ACO en seguimiento	315 (92,4%)
Mantiene mismo ACO en seguimiento	286 (83,9%)
<b>Si cambia ACO, ¿por cuál?</b>	
Dabigatran 150mg	5 (13,5%)
Dabigatran 110mg	7 (18,9%)
Rivaroxaban 20mg	7 (18,9%)
Rivaroxaban 15mg	2 (5,4%)
Apixaban 5mg	7 (18,9%)
Apixaban 2,5mg	2 (5,4%)
AVK	7 (18,9%)

**Tabla 42.** Persistencia de anticoagulación oral en seguimiento en los pacientes de la Fase 2

### 3.2.3.1 Suspensión de ACOD

32 pacientes han suspendido el ACOD pautado en la consulta de FA. La causa más frecuente de modificación del tratamiento ha sido por intolerancia o alergia al ACOD (18,8%), seguido de la preferencia del paciente (15,6%) y de la reevaluación del riesgo tromboembólico (15,6%).

En aquellos que se produzco por preferencia del paciente, en el 40% se trataba porque el paciente prefería una sola dosis del fármaco, por problemas de financiación en el 40% y el resto por otros motivos (tabla 43).

<b>Suspensión ACOD</b>	<b>N=32</b>
Preferencia del paciente	5 (15,6%)
Intolerancia o alergia al ACOD	6 (18,8%)
Nueva contraindicación al ACOD pautado	2 (6,3%)
Reevaluación riesgo tromboembólico (cambio a AAS/sin tratamiento)	5 (15,6%)
Reevaluación riesgo de sangrado (cambio a AAS/sin tratamiento)	2 (6,3%)
Episodio de sangrado mayor	4 (12,5%)
Episodio de sangrado menor	1 (3,1%)
Otros	4 (12,5%)
NS/NC	3 (9,4%)
<b>Si preferencia del paciente</b>	<b>N=5</b>
Prefiere dosis única diaria	2 (40%)
Problemas de financiación	2 (40%)
Otros motivos	1 (20%)

**Tabla 43.** Motivo de suspender ACOD en los pacientes de la Fase 2

### 3.2.3.2 Suspensión AVK

20 pacientes han suspendido el tratamiento con AVK pautado en la consulta monográfica de FA. La causa más frecuente de modificación del tratamiento ha sido por preferencia del paciente (35%) seguido de la labilidad en el INR (25%) y por reevaluación del riesgo tromboembólico (10%).

En aquellos que se produzco por preferencia del paciente, en el 44,4% se trataba por el rechazo del paciente a hacerse controles de INR, por miedo al sangrado (44%) y el resto por otros motivos (tabla 44).

<b>Suspensión AVK</b>	<b>N=20</b>
Preferencia del paciente	7 (35,0%)
Labilidad de INR	5 (25,0%)
Reevaluación riesgo tromboembólico (cambio a AAS/sin tratamiento)	2 (10,0%)
Reevaluación riesgo de sangrado (cambio a AAS/sin tratamiento)	1 (5,0%)
Episodio de sangrado menor	1 (5,0%)
Otros	2 (10%)
NS/NC	2 (10%)
<b>Si preferencia del paciente</b>	<b>N=9</b>
Rechazo a hacerse controles de INR	4 (44,4%)
Rechaza ACO por miedo a sangrado	4 (44,4%)
Otros motivos	1 (11,1%)

**Tabla 44.** Motivo de suspender AVK en los pacientes de la Fase 2

### 3.2.4 Eventos durante el seguimiento

Como se comentó anteriormente se realizó un seguimiento de  $55,4 \pm 19,3$  semanas. La tasa del compuesto de muerte por cualquier causa, muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal, tromboembolismo o sangrado mayor fue del 7,5%; la tasa de ictus o embolia periférica en el seguimiento fue 0,7%; la de sangrado mayor fue de 2,1% y la mortalidad total fue del 5,1% (IC 95% 2,93-7,35). Todos los eventos se muestran en la tabla 45.

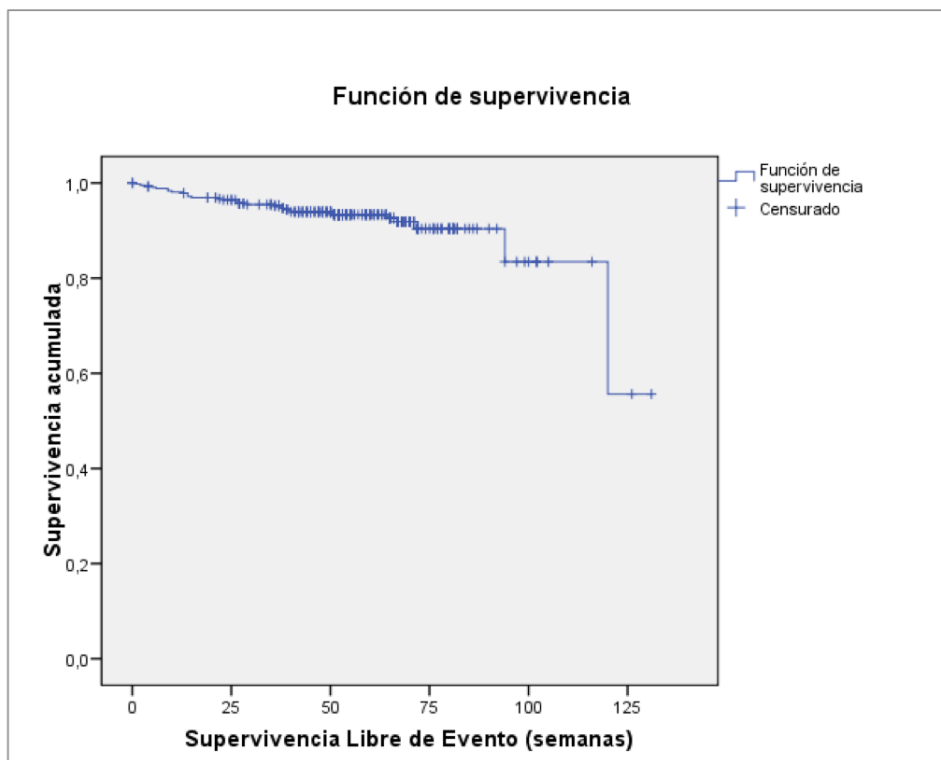
Eventos en seguimiento	N (%) IC 95%
MACE (muerte cualquier causa, muerte cardiovascular, IAM no fatal, tromboembolismo, sangrado mayor)	32 (7,5%) 4,87-10,08
MACE cardiovascular (muerte cardiovascular, IAM no fatal, tromboembolismo, sangrado mayor)	16 (3,7%) 1,82-5,65
Ictus isquémico/hemorrágico o embolia sistémica no fatal	3 (0,7%) 0,14-2,03
IAM no fatal	3 (0,7%) 0,14-2,03
Sangrado mayor	9 (2,1%) 0,63-3,58
Muerte causa cardiovascular	5 (1,2%) 0,38-2,74
Muerte cualquier causa	22 (5,1%) 2,93-7,35

Tabla 45. Eventos en el seguimiento de los pacientes de la Fase 2

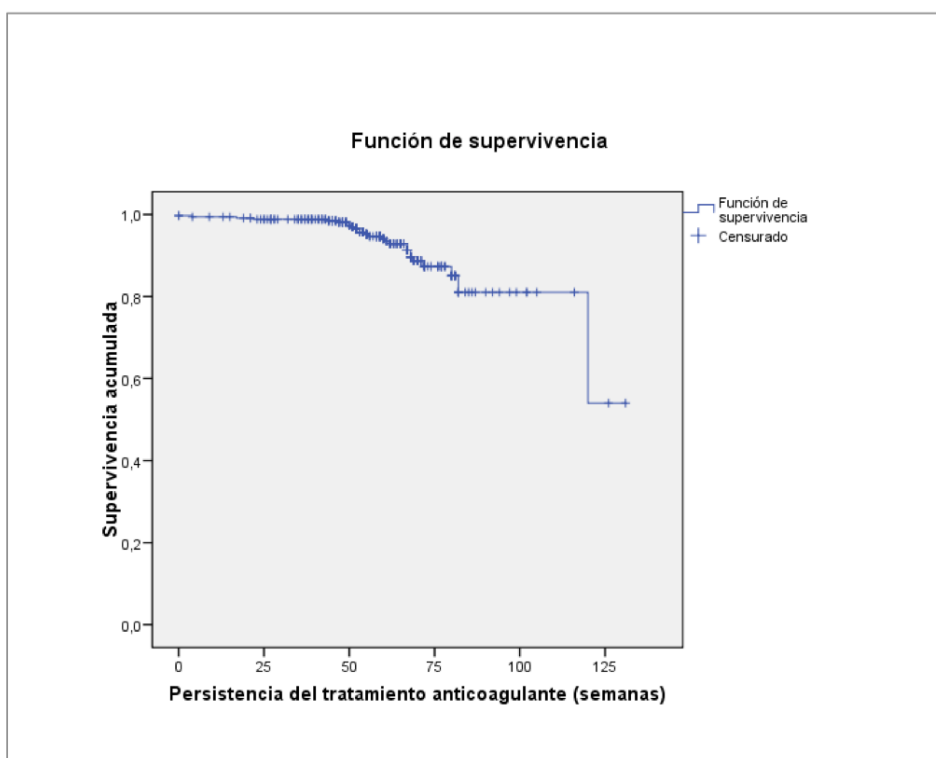
### 3.2.5 Análisis de supervivencia

Se han realizado un análisis de supervivencia libre de eventos (Kaplan-Meier) en el que se objetiva una supervivencia del 84,4% a las 94 semanas de seguimiento (figura 16).

También se ha realizado una curva de persistencia del tratamiento anticoagulante en el que podemos comprobar una persistencia del tratamiento ACO del 85,1% a las 80 semanas de la visita en la consulta monográfica de FA (figura 17).



**Figura 16.** Curva de supervivencia libre de eventos en el seguimiento de los pacientes de la Fase 2



**Figura 17.** Curva de persistencia del tratamiento anticoagulante en el seguimiento de los pacientes de la Fase 2

### 3.2.6 Análisis Univariado

Los factores que se asocian a la prescripción de anticoagulación son (tabla 46):

1. **Sexo:** las mujeres se encuentran anticoaguladas en mayor proporción que los hombres (82,9% vs 68,2%;  $p<0,001$ ).
2. **Edad:** los pacientes con más de 65 años se encuentran anticoagulados en mayor proporción, siendo más frecuente en aquellos con 75 o más años (46,7% los <65 años, 85,3% entre 65-74 años y 88,6%  $\geq 75$  años;  $p<0,001$ ).
3. **HTA:** los hipertensos se encuentran anticoagulados con mayor frecuencia (86,2% vs 56,3%;  $p<0,001$ ).
4. **DM:** los pacientes diabéticos se anticoagulan en mayor proporción (86,8% vs 71,7%;  $p=0,002$ ).
5. **Antecedente de ACV/AIT:** se encuentran anticoagulados en mayor proporción aquéllos sin historia previa de ACV/AIT o embolismo periférico (97,6% vs 72,9%;  $p=0,002$ ) y aquellos con antecedentes de ACV tanto isquémico como hemorrágico se anticoagulan al 100% (vs 73,6%;  $p=0,002$ ).
6. **Enfermedad vascular:** se anticoagulan más aquellos con enfermedad vascular diagnosticada (87,2% vs 73,8%;  $p=0,044$ ).
7. **IC o FEVI<40%:** los pacientes atendidos en consulta monográfica con IC o FEVI<40% se encuentran anticoagulados en el 93,8% frente al 73,0%;  $p=0,002$ .



8. **Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc:** En los pacientes con indicación clara de ACO (puntuación de escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$ ), se observa una mayor tasa de anticoagulación que aquéllos con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc entre 0-1 (87,8% anticoagulación con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  vs 36,0% con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\leq 1$ ;  $p < 0,001$ ) (tabla 39).
9. **Historia de sangrado mayor:** los pacientes que han presentado episodio previo de sangrado mayor, definido según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia<sup>191</sup>, o presentan predisposición al mismo se anticoagulan menos que aquellos sin este factor (54,1% vs 77,1%;  $p = 0,002$ ).
10. **Cardiopatía estructural:** en los pacientes con cardiopatía estructural hay mayor anticoagulación (90,8% vs 69,9%;  $p < 0,001$ ) frente a aquellos sin cardiopatía estructural, al igual que ocurre con los pacientes con cardiopatía hipertensiva (89,3% vs 76,0%;  $p = 0,009$ ).
11. **Valvulopatía izquierda significativa:** Los pacientes con valvulopatía izquierda significativa (definido en Anexo 3) se anticoagulan en mayor proporción en comparación con los que no la tienen (96,3% vs 73,7%;  $p = 0,009$ ).
12. **Ritmo sinusal:** los pacientes que en la consulta monográfica de FA se encuentran en RS se anticoagulan menos que aquellos que se encuentran en FA/Flutter auricular (65,4% vs 86,7%;  $p < 0,001$ ).
13. **Tamaño de AI:** los pacientes con un mayor tamaño de AI se anticoagulan más que aquellos con una AI menor ( $41,0 \pm 5,6$  vs  $37,1 \pm 5,0$ ;  $p < 0,001$ ).
14. **Necesidad de antiagregación distinta a FA:** los pacientes que precisaban antiagregación por un motivo distinto al de la FA (cardiopatía isquémica, ACV/AIT previo entre otros) fueron anticoagulados con mayor frecuencia (90,1% vs 71,5%;  $p < 0,001$ ).

Existen otras variables, que aunque no alcanzan la significación estadística, existe una tendencia a mayor anticoagulación:

1. **Insuficiencia renal crónica:** los pacientes con IRC se encuentran anticoagulados en mayor proporción que aquellos que no la padecen (80,9% vs 74,6%) y se observa una mayor ACO en aquellos con menor filtrado glomerular realizado por distintas fórmulas (MDRD, CKD-EPI, Cockcroft – Gault).

2. **Pacientes revascularizados de forma percutánea:** se observa una menor tendencia a la ACO en aquellos pacientes que habían sido previamente revascularizados de forma percutánea (78,3% vs 89,3%).

3. **Función ventricular izquierda conservada:** aquellos pacientes con disfunción ventricular presentaban una tendencia a mayor ACO que aquellos con función izquierda conservada (74,7% vs 84,2%).

CONSULTA MONOGRÁFICA FA		
	Anticoagulación	Valor de p
Mujer	SI: 82,9% NO: 68,2%	<0,001
Edad	SI: 72,9 ± 10,6 NO: 58,3 ± 17,1	<0,001
<65 años	SI: 46,7%	<0,001
65-74 años	SI: 85,3%	
≥75 años	SI: 88,6%	
HTA	SI: 86,2% NO: 56,3%	<0,001
Diabetes mellitus	SI: 86,8% NO: 71,7%	0,002
AIT/Ictus o embolia periférica	SI: 97,6% NO: 72,9%	0,002
Enfermedad vascular	SI: 87,2% NO: 73,8%	0,044
ICC/FEVI<40%	SI: 93,8% NO: 73,0%	0,002
ACV isquémico/hemorragico	SI: 100% NO: 73,6%	0,002
CHADS <sub>2</sub>	SI: 1,8 ± 1,2 NO: 0,8 ± 1,1	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	SI: 3,3 ± 1,5 NO: 1,4 ± 1,6	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc≥2	SI: 87,8% NO: 36,0%	<0,001
HASBLED	SI: 1,2 ± 0,7 NO: 0,9 ± 1,0	<0,001
Historia de sangrado mayor	SI: 54,1% NO: 77,1%	0,002
Cardiopatía estructural	SI: 90,8% NO: 69,4%	<0,001
Cardiopatía hipertensiva	SI: 89,3% NO: 76,0%	0,009
Valvulopatía izquierda significativa	SI: 96,3% NO: 73,7%	0,009
Ritmo sinusal en consulta	SI: 65,4% NO: 86,7%	<0,001
Necesidad antiagregación distinta a FA	SI: 90,1% NO: 71,5%	<0,001
Tamaño de AI (mm)	SI: 41,0 ± 5,6 NO: 37,1 ± 5,0	<0,001

**Tabla 46.** Análisis univariado del tratamiento anticoagulante en consulta monográfica de FA según variables.

### 3.2.7 Análisis de regresión logística

Los factores que asocian a ACO son la edad, el sexo femenino, la HTA, el embolismo previo, la presencia de cardiopatía estructural, el menor FG por CKD-EPI y la presencia de FA persistente/permanente (se incluyeron en el análisis estadístico la DM, diámetro de la AI y la IC, siendo excluidas de la ecuación final; tabla 47, figura 18).

MULTIVARIABLE	CONSULTA MONOGRÁFICA FA	
	OR (IC 95%)	Valor p
Edad	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
Sexo femenino	1,81 (1,06-3,10)	0,029
HTA	2,06 (1,19-3,55)	0,009
Embolismo	8,78 (1,15-66,87)	0,036
Cardiopatía estructural	2,43 (1,17-5,03)	0,017
FG por CKD-EPI	0,98 (0,97-0,98)	<0,001
FA persistente/Permanente	2,05 (1,22-3,42)	0,006

**Tabla 47.** Análisis multivariable del tratamiento anticoagulante de los pacientes de la Fase 2

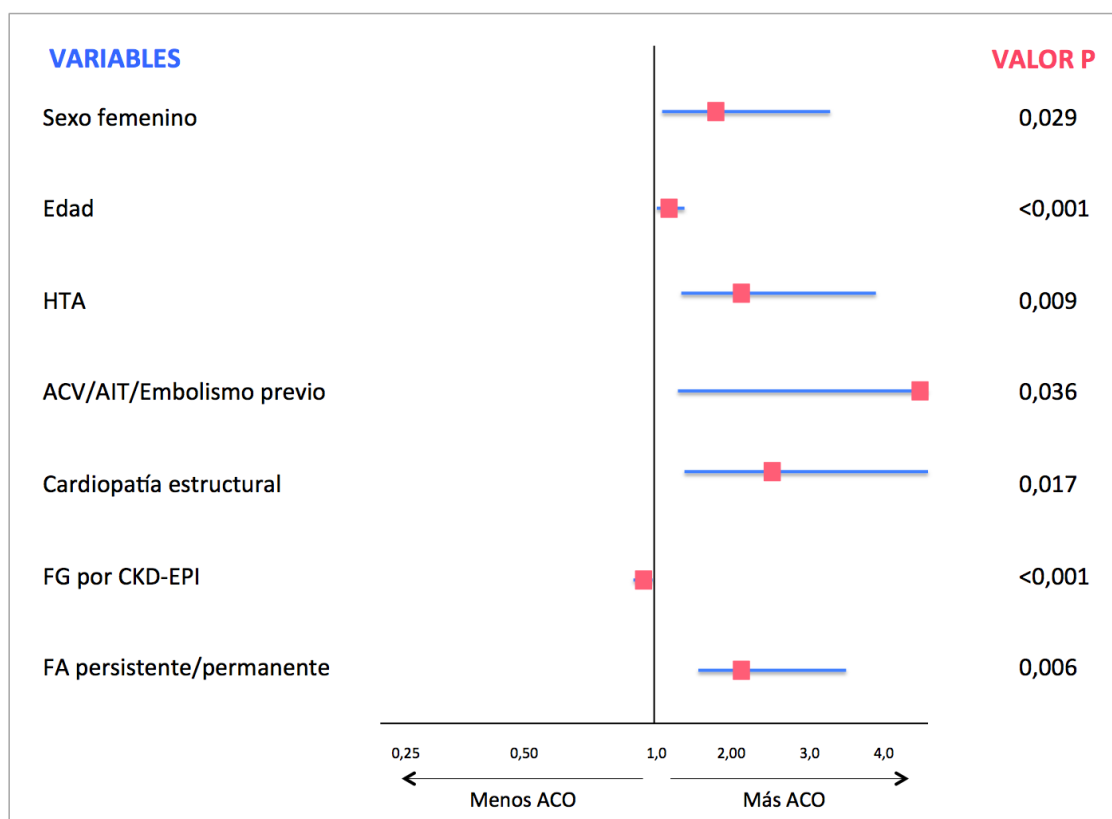


Figura 18. Análisis multivariable del tratamiento anticoagulante de los pacientes de la Fase 2

### 3.3 COMPARACIÓN ENTRE CONSULTA DE CARDIOLOGÍA (FASE 1) Y CONSULTA DE FA (FASE 2)

Se ha realizado una comparación de ambas consultas (Cardiología de la fase 1 y monográfica de FA de la fase 2).

Entre las características clínicas de los pacientes se encontraron diferencias estadísticamente significativa en la escala HASBLED, con mayor puntuación aquellos de la fase 2 ( $1,1 \pm 0,8$  vs  $0,8 \pm 0,6$ ;  $p < 0,001$ ), mayor porcentaje de ETT previo o actual y ETT realizado en la misma consulta (68,3% vs 89,1%;  $p < 0,001$  y 32,3% vs 67,0%;  $p < 0,001$  respectivamente). En el grupo de pacientes de la fase 2 existe mayor porcentaje de pacientes con flutter auricular que en los pacientes de la fase 1 (12,9% vs 5,0%;  $p = 0,0039$ ).

Existe una clara disminución del tiempo de espera hasta la consulta de cardiología en aquellos que fueron atendidos en la consulta de FA vs consulta estándar de Cardiología ( $12,1 \pm 8,9$  días vs  $7,8 \pm 9,5$  semanas;  $p < 0,001$ ) (tabla 48).

En lo que respecta al tratamiento antitrombótico se objetiva una tendencia a mayor ACO en los pacientes de la fase 2 (75,2% vs 62,3%;  $p = 0,07$ ) al igual que en los pacientes con alto riesgo tromboembólico (definido como  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASC} \geq 2$ : 87,6% vs 73,3%;  $p = 0,09$ ) aunque tras una consulta adicional aumenta el porcentaje de ACO en este subgrupo de pacientes de forma significativa (96,2% vs 81,5%;  $p < 0,001$ ). En la figura 19 se puede comprobar como aumenta la tasa de ACO en la consulta de FA comparado con la consulta de Cardiología general, sobre todo en los pacientes de alto riesgo tromboembólico.

Encontramos diferencia en el tipo de tratamiento pautado entre ambas consultas, sobre todo teniendo en cuenta la escala  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASC}$  (figura 20 y 21). En la consulta de FA se anticoagula más con ACOD que en la consulta de Cardiología general, hay más tasa de anticoagulados en los que presentan más riesgo embólico y hay menos pacientes de alto riesgo con antiagregación y sin ACO. En los pacientes de verdaderamente bajo riesgo embólico ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASC} 0$ ), en la consulta de FA observamos una menor tasa de antiagregación y más pacientes sin tratamiento trombótico.

En los pacientes de la fase 2 hay mayor porcentaje de pacientes sin tratamiento antitrombótico (13,1% vs 11,6%;  $p < 0,001$ ) a diferencia del subgrupo de pacientes con  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASC} \geq 2$  en el que los pacientes sin tratamiento de la fase 2 son 2,3% vs 6,8%;  $p < 0,001$ .

El tratamiento antiarrítmico es más frecuentes entre los pacientes de la fase 2 (21,2% vs 13,6%;  $p = 0,0149$ ) sin observarse diferencia en el tipo de fármaco antiarrítmico.

Todas estas características se muestran en la tabla 49.

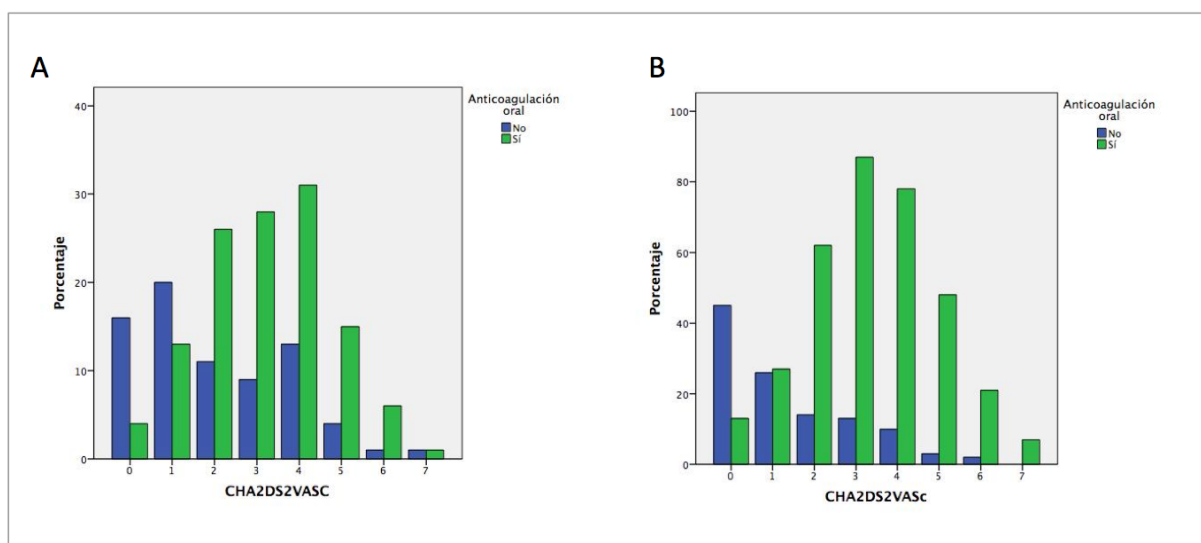
ANTICOAGULACIÓN			
	FASE 1 (N=199)	FASE 2 (N=457)	Valor de p
Sexo femenino	76 (71,7%)	185 (82,9%)	0,69
Edad	68,8 ± 12,7	69,3 ± 14,0	0,14
<65 años	67 (33,7%)	136 (29,8%)	0,60
65-74 años	57 (28,6%)	136 (29,8%)	
≥75 años	75 (37,7%)	185 (40,5%)	
HTA	128 (64,3%)	290 (63,5%)	0,90
Diabetes mellitus	38 (19,1%)	107 (23,4%)	0,26
ACV/AIT/Embolismo periférico	14 (7,0%)	42 (9,2%)	0,45
Enfermedad vascular	18 (9,0%)	48 (10,5%)	0,68
ICC/FEVI<40%	19 (9,5%)	48 (10,5%)	0,82
CHADS <sub>2</sub>	1,5 ± 1,2	1,6 ± 1,3	0,42
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	2,7 ± 1,7	2,8 ± 1,8	0,37
HASBLED	0,8 ± 0,6	1,1 ± 0,8	<0,001
Cardiopatía isquémica	21 (10,5%)	52 (11,4%)	0,86
Cardiopatía estructural	43 (21,6%)	120 (26,3%)	0,33
Valvulopatía izquierda significativa	12 (6,0%)	27 (5,9%)	0,95
ETT previo o actual	136 (68,3%)	407 (89,1)	<0,001
ETT en consulta	64 (32,2%)	306 (67,0%)	<0,001
Tiempo desde Urgencias-Consulta	7,8 ± 9,5 semanas	12,1 ± 8,9 días	<0,001
Ritmo sinusal en consulta	120 (60,3%)	246 (53,8%)	0,08
Flutter auricular	10 (5,0%)	59 (12,9%)	0,0039

**Tabla 48.** Comparación de las características clínicas a la llegada a la consulta de Cardiología ambas fases.

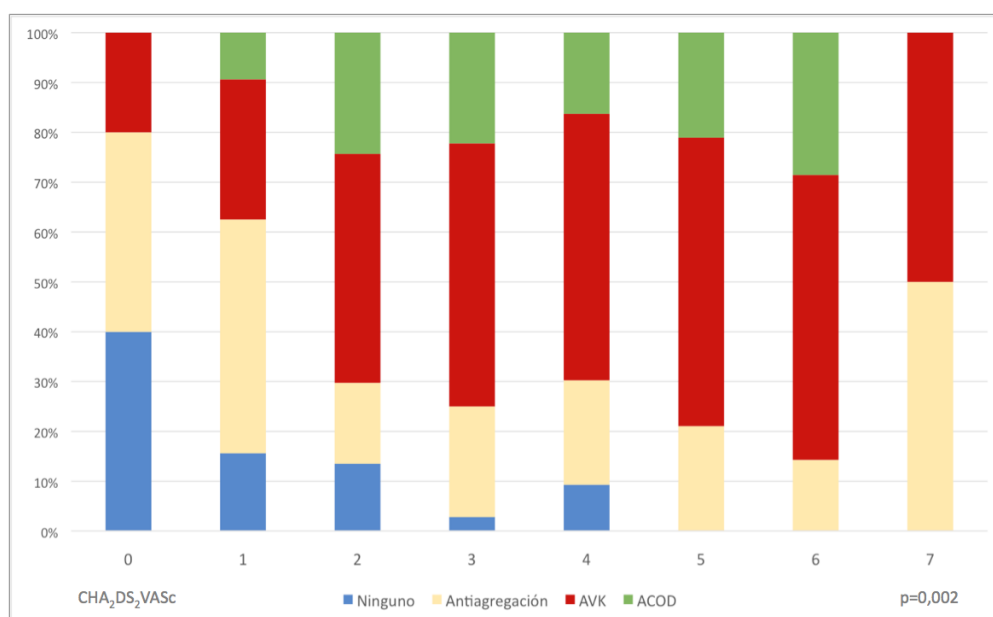
ANTICOAGULACIÓN			
	FASE 1 (N=199)	FASE 2 (N=457)	Valor de p
Tratamiento antitrombótico en consulta			
Ninguno	23 (11,6%)	60 (13,1%)	<0,001
Antiagregación	52 (26,1%)	53 (11,6%)	<0,001
Antiagregación simple	49 (24,6%)	50 (10,9%)	0,69
Doble antiagregación	3 (1,5%)	3 (0,7%)	
Anticoagulación oral	124 (62,3%)	343 (75,2%)	0,07
Tratamiento antiarrítmico	27 (13,6%)	97 (21,2%)	0,0149
Grupo IC	5 (2,5%)	20 (4,4%)	0,50
Dronedarona	7 (3,5%)	35 (7,7%)	
Amiodarona	15 (7,5%)	42 (9,2%)	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC≥2	FASE 1 (N=146)	FASE 2 (N=346)	
Tratamiento antitrombótico en consulta			
Ninguno	10(6,8%)	8 (2,3%)	<0,001
Antiagregación	29 (19,9%)	34 (9,8%)	0,019
Antiagregación simple	26 (17,8%)	31 (8,9%)	0,82
Doble antiagregación	3 (2,1%)	3 (0,9%)	
Anticoagulación oral	107 (73,3%)	303 (87,6%)	0,09
Anticoagulación tras consulta adicional	119 (81,5%)	333 (96,2%)	<0,001

**Tabla 49.** Comparación del tratamiento antitrombótico y antiarrítmicos de ambas fases.

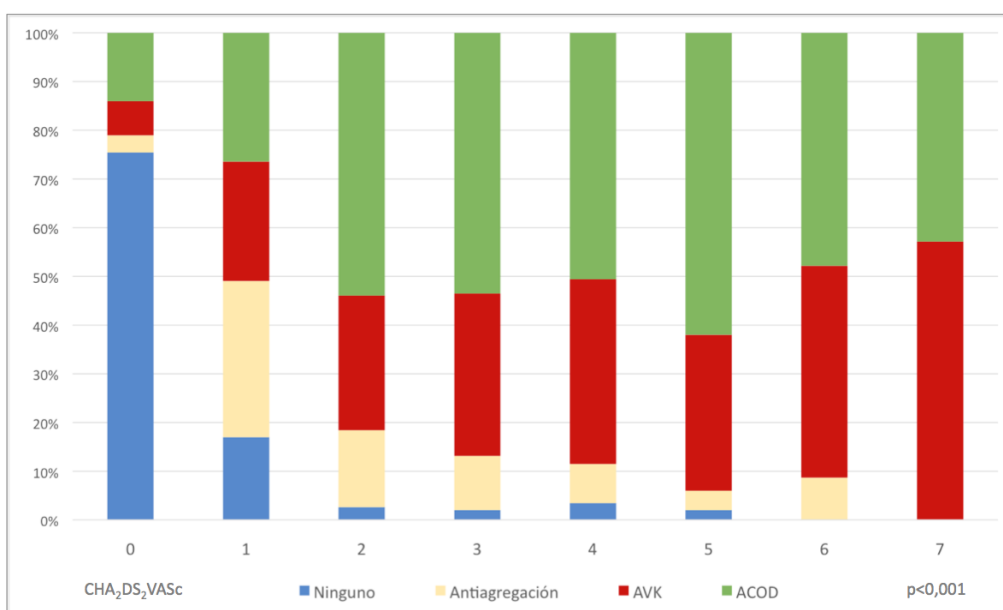




**Figura 19.** Anticoagulación oral según la escala de riesgo tromboembólico CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  
A. Pacientes en consulta de Cardiología general (Fase 1)  
B. Pacientes consulta de FA (Fase 2)



**Figura 20.** Porcentaje de pacientes con FA con tratamiento anticoagulantes con AVK, ACOD, tratamiento antiagregante o sin tratamiento de los pacientes de la consulta de Cardiología general (Fase 1)



**Figura 21.** Porcentaje de pacientes con FA con tratamiento anticoagulantes con AVK, ACOD, tratamiento antiagregante o sin tratamiento de los pacientes de la consulta de FA (Fase 2)

#### 4. DISCUSIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la población general, y a pesar de los progresos en su tratamiento, continua siendo una de las causas más importante de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC), morbilidad cardiovascular e incluso de muerte súbita<sup>192</sup>. El único tratamiento que ha demostrado disminuir la mortalidad por ACV y prolongar la supervivencia es la anticoagulación<sup>85,139,193–196</sup>, de ahí la importancia de intentar iniciar el tratamiento anticoagulante lo más precoz posible y posteriormente de asegurar el cumplimiento del tratamiento, siendo estos unos de los objetivos de la creación de una consulta monográfica de FA.

Diferentes ensayos clínicos han demostrado la superioridad de la ACO frente a no tomar nada o a estar exclusivamente antiagregado (de manera simple o doble) en pacientes con al menos un riesgo embólico intermedio<sup>112,197</sup>.

Dado el aumento del riesgo hemorrágico con la anticoagulación, debemos de conocer el beneficio clínico neto de su uso en cada caso, siendo éste positivo en todos los pacientes con FA de riesgo intermedio o alto. En cuanto al tipo de anticoagulación, los estudios con los diferentes ACOD, han demostrado su superioridad, frente a los AVK. Estos ACOD se caracterizan no solo por tener una farmacocinética más ventajosa que los AVK, sino por ser al menos tan eficaces (en algunas ocasiones más) en la prevención de ictus y embolias sistémicas como los AVK y reducir de significativamente la incidencia de hemorragias intracraneales<sup>198</sup>, por lo que son preferidos a los AVK en las últimas guías europeas de práctica clínica en el caso de FA no valvular.

Las escalas de riesgo tromboembólico más utilizadas en los pacientes con FA son las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, y algunos de los ítems de éstas, toman mayor valor a la hora de valorar la ACO, sobre todo en pacientes con una puntuación de intermedia.

Desde la aparición en las GPC de FA de 2010 la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, el **sexo femenino** ha cobrado importancia a la hora de la ACO, debido a que el análisis de sexos a partir de diferentes estudios poblacionales, ensayos clínicos y registros indican

mayor tasa de tromboembolia en mujeres<sup>199</sup>. Actualmente la incidencia y prevalencia de FA, ajustada por edad son más bajas en las mujeres, mientras que el riesgo de mortalidad de éstas con FA es similar o mayor al de los hombres<sup>200</sup>. Distintos estudios, de mujeres con FA y otros factores de riesgo tromboembólicos, especialmente la edad avanzada, ponen de manifiesto que las mujeres tienen más riesgo de sufrir ACV que los hombres. En un metanálisis de Emdin et al<sup>201</sup> se objetiva mayor riesgo de ACV e incluso de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en mujeres con FA en comparación con los hombres. Las características diferenciales con los hombres se definen en los estudios de Ko, et al<sup>202</sup> y de Potpara et al<sup>203</sup> donde las mujeres presentan una menor prevalencia e incidencia de FA, son más sintomáticas y presentan síntomas atípicos con respuesta ventricular más elevada en comparación con los hombres, más factores de riesgo (edad más avanzada, más valvulopatías, HTA) con un peor pronóstico (mayor riesgo de embolias, IAM y mortalidad). A partir de aquí las GPC de 2012 recomendaban la ACO en mujeres que presentaran además algún otro factor de riesgo tromboembólico, dando preferencia a los ACOD ya que demostraron un beneficio clínico neto comparado con AVK también en el sexo femenino<sup>204</sup>. Acorde con los estudios publicados, **las mujeres este estudio se anticoagulaban con más frecuencia que los hombres en ambos grupos de pacientes estudiados. En la consulta de FA se ha aumentando la tasa de ACO con respecto a la consulta de Cardiología general en las mujeres y presenta un factor independiente de ACO**, ya que, como se ha demostrado en estudios comentados previamente se considera un factor de riesgo independiente de tromboembolia, por lo que debe influir en la decisión de la ACO<sup>205</sup>.

Al igual que aumenta la tasa de ACO en las mujeres, **tras la consulta de cardiología hay un aumento de la tasa de ACO conforme aumenta la edad, siendo también ésta un factor independiente de anticoagulación. En la consulta de FA aumenta la ACO de forma significativa conforme aumenta la edad, comparado con el realizado en Urgencias y en la consulta general de Cardiología. El rango de edad con mayor anticoagulación es aquella de igual o mayor a 75 años, y asociándose de forma independiente a la ACO.**

Esto es debido a que la edad es otro factor de riesgo a tener en cuenta a la hora de valorar la prevención de eventos tromboembólicos. En pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 1 (si excluimos el sexo femenino) existe controversia sobre el beneficio de la ACO, sobre todo por el riesgo-beneficio de la misma; pero hay que valorar que el riesgo embólico atribuible a cada uno de los factores de riesgo de las diferentes escalas no es el mismo. Estos datos se extraen de varios estudios y registros. En el estudio AVERROES<sup>112</sup> en el que se compara el tratamiento con AAS vs Apixaban en pacientes con contraindicación para AVK, en el subgrupo con CHADS<sub>2</sub> 0 o 1 hay una tendencia a mayor eventos tromboembólicos sin una mayor tasa de sangrados gastrointestinales ni de HIC con lo indicar la anticoagulación en estos pacientes es una estrategia segura. Existen estudios como el de Singer et al<sup>206</sup>, en el cual el beneficio clínico neto de la ACO aumenta con la edad. Diversos estudios publicados a posteriori<sup>207,208</sup> demuestran que la edad avanzada, al igual que la HTA y la DM son los factores de riesgo con mayor peso de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc a tener en cuenta a la hora de indicar la ACO en pacientes con una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de 1 o más.

Otro factor de riesgo, menos evaluado en la práctica clínica general de forma habitual a la hora de la toma de decisión sobre la anticoagulación es la presencia de enfermedad renal crónica (ERC). En los pacientes con FA es bien conocido que ésta incrementa el riesgo tromboembólico ya que la incidencia de FA aumenta de forma indirectamente proporcional al filtrado glomerular (FG) y directamente con la microalbuminuria (sobre todo se eleva en aquellos pacientes con FG menores y con macroalbuminuria)<sup>31</sup> asociándose a su vez a mayor riesgo de sangrado. Por tanto a la hora de iniciar ACO en estos pacientes se requiere valorar el riesgo/beneficio del mismo, **estando la consulta de FA aconsejada en el estudio de este tipo de pacientes donde se precisa de un examen más completo, multifactorial y en algunos casos multidisciplinar.** Las escalas de riesgo tromboembólico más aceptadas (CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc) y las que hemos utilizado en nuestro estudio, al igual que en la mayoría de ensayos clínicos y registros publicados no incluyen la enfermedad renal como factor de riesgo, ya que se basan en estudios que han excluido los pacientes con insuficiencia renal grave<sup>209</sup>, aunque sí lo hacen las escalas ATRIA (que otorga un punto a los pacientes con FG<45ml/min o ERC terminal)<sup>74</sup>, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> (añade un punto a aquellos

con  $FG < 60 \text{ ml/min}$ )<sup>75</sup> y la escala de riesgo hemorrágico HASBLED, aunque ésta en sí no valora FG sino nivel de creatinina, hemodiálisis o trasplante renal. Aunque los pacientes con ERC en estadios más avanzados no suelen estar incluidos en la mayoría de ensayos clínicos aleatorizados, como los de los ACOD, se han realizado subanálisis en relación a la función renal con cada uno de ellos (Dabigatran<sup>130</sup>, Rivaroxaban<sup>131</sup>, Apixaban<sup>132</sup> y Edoxaban<sup>133</sup>), presentando en todos ellos mayores tasas de embolias y de sangrados pero manteniendo la seguridad y el beneficio clínico neto con respecto a la población general estudiada, al igual que en diversos metaanálisis<sup>210,211</sup>. Excepto Dabigatran (que no permite tratamiento con  $FG < 30 \text{ ml/min}$ ), el resto de ACO puede utilizarse, realizando ajuste de dosis según función renal, edad avanzada, bajo peso o el uso de algunas medicaciones hasta  $15 \text{ ml/min}$ . Algunos autores, en pacientes con FG más bajos ( $< 30 \text{ ml/min}$ ) prefieren ACO con AVK debido a la amplia experiencia clínica con estos últimos en este grupo de pacientes y al mayor riesgo de sufrir deterioro súbito impredecible de función renal, lo que podría resultar en un menor aclaramiento de los ACOD con el consecuente mayor riesgo hemorrágico.

En aquellos pacientes con  $FG < 15 \text{ ml/min}$  y en los que se encuentran sometidos a hemodiálisis la prevalencia de FA sigue siendo elevada con mayor riesgo de ACV en comparación con la población con FA sin insuficiencia renal, existiendo controversia sobre el efecto beneficioso de los AVK según diversos registros, por lo que se precisan más estudios en este subgrupo de pacientes con ERC.

**El 18,2% de los pacientes atendidos en la consulta de FA presentaban un FG medido por CKD-EPI menor a  $60 \text{ ml/min}$ . Realizando una valoración del riesgo-beneficio y en sintonía la bibliografía disponible, hemos observado en nuestros estudio que se indica ACO en un 85,5% de éstos ( $p=0,016$ ), la mayor parte con ACOD. Estos hallazgos se encuentran en consonancia con los resultados obtenidos en el análisis de regresión logística, en el cual indicamos más anticoagulación a medida que disminuye el FG (según la fórmula de CKD-EPI) y con la práctica clínica general.**

**Aquellos con FG menor a  $30 \text{ ml/min}$ , se encuentran anticoagulados el 75%, todos ellos con AVK y el 25% restante sin tratamiento o antiagregación simple. Solamente 2 pacientes de todo el estudio tienen un FG menor a 15, indicando ACO**

**con AVK en un paciente, y antiagregación simple en el otro caso.** Debido al escaso número de pacientes en el subgrupo de ERC más avanzada, no podemos extraer conclusiones, lo que podría suponer una posible línea de investigación en el futuro.

Por tanto, no hay duda de la importancia de la ACO y el beneficio de los ACOD en los pacientes con ERC a excepción de los que presentan FG menor a 15ml/min, en los que el beneficio del tratamiento se encuentra en discusión.

Es bien conocido que el antecedente de **ACV/AIT o embolia periférica** tiene un valor añadido a la hora de indicar la ACO. Las escalas de riesgo tromboembólico dan mayor puntuación a estos pacientes (2 puntos tanto la escala CHADS<sub>2</sub> como CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc). No existen diferencias significativas en ambos grupos de pacientes en este estudio en cuanto a la ACO en los pacientes con antecedentes embólicos, ya que en la mayoría de los casos, estos pacientes recibían tratamiento anticoagulante. Se trata de **un factor de riesgo independiente de anticoagulación en los pacientes atendidos en la consulta de FA.** En la consulta de cardiología general, la mayoría de pacientes anticoagulados con embolia previa se realizaba con AVK en cambio en la consulta de FA, se realiza en la mayoría de pacientes con ACOD, como recomiendan las GPC por su beneficio y seguridad en comparación con los AVK.

Tras el diagnóstico de FA, la importancia de iniciar cuanto antes el tratamiento anticoagulante en pacientes de alto riesgo trombótico radica en disminuir la incidencia de los mismos. Más aún en aquellos en los que se produce cardioversión espontánea o se realiza cardioversión farmacológica o eléctrica ya que es conocido que la cardioversión conlleva un riesgo inherente de ACV en los pacientes no anticoagulados<sup>212</sup>, que se puede reducir de forma sustancial con la administración de ACO<sup>213</sup>.

En los pacientes de nuestro estudio inicial, encontramos un tiempo de espera desde la visita a urgencias hasta la valoración en consulta de cardiología general de 7,8 ± 9,5 semanas, lo que podría suponer un tiempo excesivo sobre todo en aquellos pacientes de alto riesgo tromboembólico. **Con la creación de la consulta de FA hemos reducido el tiempo hasta la valoración por cardiología a 12,1 ± 8,9 días (p<0,001) lo**

**que ha supuesto una precoz evaluación cardiovascular y un inicio de la ACO más temprana a pacientes de alto riesgo tromboembólico.**

Desde la introducción de la escala de riesgo embólico CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc en las GPC de FA de 2010, y la aparición de los ACOD, se ha aumentado significativamente el uso de la ACO en pacientes de riesgo intermedio (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 1), dado el mayor valor predictivo negativo de la escala y el menor riesgo hemorrágico de los ACOD. En la actualización de las GPC de 2012 de FA, se recomienda la ACO en aquellos pacientes con una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$ . En aquellos con una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 1 se debería considerar basándose en el factor de puntuación, en la evaluación del riesgo de complicaciones hemorrágicas y las preferencias del paciente. Las recientes GPC de FA de 2016<sup>40</sup> recomiendan la ACO, preferentemente ACOD frente a los AVK, si se trata de una FA no valvular, en varones con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  o mujeres con una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 3$ . En aquellos varones con una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 1, o 2 en mujeres, se debe considerar la anticoagulación teniendo en cuenta las características individuales y preferencia del paciente. Con toda la bibliografía disponible, queda demostrado el beneficio que supone la ACO en aquellos pacientes con un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  a no ser que estuviera contraindicado. En este sentido, **la creación de la consulta de FA ha aumentado la tasa de ACO en aquellos pacientes con una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  desde un 73,3% en los pacientes atendidos en la consulta de cardiología general a 87,6% en la consulta de FA (p=0,09) que se incrementa aun más, tras una consulta adicional (hasta alcanzar el 92,6%; p<0,001), lo que implica a largo plazo una disminución de los eventos tromboembólicos y de la morbimortalidad. Se ha aumentado la anticoagulación con ACOD en comparación con la consulta de cardiología general como ya orientaban las anteriores GPC y recomiendan las actuales, siempre que sea posible, en lugar de los AVK. El incremento de la prescripción de ACOD en pacientes naïve se traducirá, entre otros, en conseguir unos niveles estables del anticoagulante durante el tratamiento y sobre todo en los primeros meses, donde los niveles de INR son más variables.**



Al igual que encontramos un aumento de la ACO en consulta de FA en comparación con la consulta general, se observa un aumento de la misma en Urgencias comparando ambas fases, tanto del global de pacientes como de aquellos con  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$ . Este hallazgo puede deberse tanto a una mayor formación y adherencia a las GPC de los facultativos de Urgencias, al uso progresivo y experiencia en la prescripción y manejo de los ACO, tanto AVK como de ACOD y a la certeza de una valoración precoz por parte de los cardiólogos en la consulta de FA. Aunque ha aumentado la tasa de ACO, los AVK continúan siendo el anticoagulante más pautado en Urgencias, no encontrando aumento de prescripción de ACOD. Este último hallazgo puede ser una posible línea a desarrollar en aquellos pacientes en los que se prevea un mal control de INR.

El papel de la antiagregación ha sido tema de debate en estos pacientes suponiendo un cambio de actitud desde las GPC de 2012 en la que quedaba relegada a aquellos pacientes que se negaran a tomar algún tipo de ACO<sup>70</sup> a no estar recomendada en las últimas guías, debido a que los datos que respaldan el tratamiento antiagregante para la prevención de ACV en FA son muy escasos y con tasas de sangrado similares a los ACO<sup>89,214</sup>.

Esto ha supuesto que en aquellos pacientes de riesgo tromboembólico bajo o intermedio en los que se prefería en las anteriores GPC mantener sin tratamiento o con ACO respectivamente (pero se considerara el tratamiento antiagregante), no se recomiende actualmente, por el escaso beneficio que aporta la antiagregación en este subgrupo de población. Con todo ello, **hemos conseguido reducir el tratamiento antiagregante y anticoagulante en aquellos pacientes con verdadero bajo riesgo tromboembólico ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$  0) tras la consulta de FA, por el escaso beneficio clínico lo que supone una disminución de riesgo hemorrágico.**

En los últimos años ha existido un gran debate sobre el tratamiento antiagregante y anticoagulante óptimo en pacientes con FA a los que se somete a implante de stent coronario percutáneo tras un síndrome coronario agudo (SCA) o de forma electiva. En general se recomienda un corto periodo de tiempo de triple terapia con ACO más doble antiagregación (AAS y un inhibidor de P2Y12), seguido de un

tratamiento doble (ACO más un antiagregante, preferiblemente Clopidogrel, o en su lugar AAS) hasta completar el año, y finalmente ACO de forma crónica, individualizándose el tratamiento dependiendo del riesgo tromboembólico, hemorrágico y del motivo de la revascularización<sup>40</sup>. De los inhibidores de la P2Y12, actualmente solo se acepta en estos casos el Clopidogrel, debido a que el resto no han demostrado beneficio (Prasugrel aumento el riesgo de sangrado sin disminución de eventos trombóticos y no hay estudios con Ticagrelor en triple terapia). Con respecto a que anticoagulante utilizar en triple terapia, parece seguro el uso de AVK debido a la experiencia clínica, al igual que utilizar un ACOD a dosis bajas recomendadas para FA junto con la doble antiagregación según opiniones de expertos. Actualmente existe un estudio publicado con Rivaroxaban (PIONEER-AF<sup>110</sup>) que demuestra seguridad del uso del mismo a dosis bajas (15mg/día) junto con Clopidogrel sin incremento de eventos trombóticos. Habrá que esperar a los resultados del RE-DUAL PCI<sup>103</sup> con Dabigatran y AUGUSTUS<sup>116</sup> con Apixaban para esclarecer la seguridad de los mismos, además con los otros inhibidores de la P2Y12.

**A la totalidad de los pacientes atendidos en la consulta de FA a los que se les realizó tratamiento coronario percutáneo había transcurrido más de un año desde el mismo estando bajo tratamiento con ACO en el 78,3% de los mismos (69,6% con ACO y 8,7% con ACO más antiagregación) y presentando una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq$  2 en el 92,3% de pacientes con CI, por lo que nos adherimos a las últimas recomendaciones europeas. Este grupo de pacientes abre una futura línea de estudio clínico sobre el tratamiento médico óptimo en pacientes con FA tras implante de stent sobre todo en los primeros meses de tratamiento.**

Los estudios en vida real realizado con los ACOD, confirman la eficacia y seguridad de los mismos, más allá de los ensayos clínicos aleatorizados de cada uno de ellos. Como se ha comentado anteriormente la finalidad del tratamiento de la FA es reducir los eventos en pacientes de alto riesgo definidos por las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Según éstas, la estimación de riesgo tromboembólico en nuestro estudio se encuentra en 3,2%/año. **Debido al aumento de la ACO en nuestros pacientes tras la consulta de FA, la tasa de eventos tromboembólicos se sitúa en**

**0,7% a las 55 semanas de media de seguimiento, lo que implica una reducción de riesgo absoluto del 2,5% y una disminución de mortalidad.**

El control de la frecuencia cardiaca (FC) es una parte integral del tratamiento de los pacientes con FA, aparte del tratamiento anticoagulante, sobre todo para mejorar los síntomas relacionados con la arritmia y evitar los problemas relacionados con la FC elevada mantenida en el tiempo. Los betabloqueantes son los fármacos de primera línea para el control de la FC en estos pacientes<sup>137</sup> aunque en ocasiones sea necesario un tratamiento combinado con digoxina o bloqueadores de canales del calcio. **Más del 50% de los pacientes atendidos en la consulta de FA se encontraban tras la misma con betabloqueantes para el control de la FC y en menor proporción con otros fármacos cronotropos negativos.** La tasa del uso de betabloqueantes puede ser mayor de la publicada debido a que la variable combinada incluía en parte a pacientes con este tratamiento.

Tras las diferentes opiniones controvertidas sobre el control del ritmo vs control de FC, los últimos estudios se inclinan hacia la restauración del RS<sup>84</sup> siempre que sea posible dependiendo sobre todo de las posibilidades de obtener y mantener el mismo tras la cardioversión. **El porcentaje de pacientes en RS en ambos grupos es similar pero hay mayor tendencia a control del ritmo entre los pacientes de la consulta de FA y control de FC más en aquellos de mayor a 75 años y FA de data incierta. Se solicita CVE ambulatoria al 12,3% (vs 4,5%) y se decide tras la primera valoración un control del ritmo en el 66,7% de pacientes, con lo que revalidamos un mejor estudio del paciente integral en la consulta de FA.**

Con respecto al tipo de FA, existen estudios que sugieren que la FA permanente y persistente, presentan tasas de eventos superiores a la paroxística lo que puede contribuir diferentes tasas de anticoagulación dependiendo de la clasificación de la FA. En un análisis post hoc del estudio ROCKET AF<sup>215</sup> los pacientes con FA persistente eran mayores, con mayores tasas de DM y de IC que aquellos con FA paroxística, sin diferencia en cuanto a score de riesgo tromboembólico. Se observaron en el seguimiento de los pacientes, que aquellos con FA persistente presentaban tasas ajustadas de ACV o embolismo sistémico y de mortalidad global superiores, con curvas

que divergen desde el inicio del seguimiento. También, el estudio de Vanassche et al<sup>216</sup> de pacientes extraídos de las bases de datos del ACTIVE-A y del AVERROES, aquellos pacientes con FA permanente, en comparación con aquellos clasificados como paroxística o persistente, presentaban scores de riesgo más elevados y las tasas anuales de ictus isquémicos fueron mayores en aquellos con FA permanente, seguidos de la persistente y por último la paroxística. En este estudio, hemos anticoagulado con mayor proporción a aquellos con FA persistente/permanente en comparación con FA paroxística asociándose **de forma independiente con la ACO en los pacientes atendidos en la consulta de FA.**

Por lo tanto, la clasificación de la FA (en paroxística, persistente y permanente), a pesar de las limitaciones inherentes a una clasificación clínica en un momento puntual y con diferentes sistemas de registro electrocardiográfico, según el paciente, podría considerarse una variable a tener en cuenta a la hora de estratificar el riesgo tromboembólico del paciente en FA.

En el uso de FAA, la decisión de iniciar el mismo se basa en reducir los síntomas relacionados con la FA<sup>217</sup> e intentar el mantenimiento del RS ya que el tratamiento con estos fármacos duplica el mantenimiento del RS comparado con la ausencia de tratamiento aunque se recomienda una duración corta para evitar efectos secundarios. **En la consulta de FA, a diferencia de lo comentado, hemos aumentado el uso de FAA de forma significativa (21,2 vs 13,6%), sin diferencias en la prescripción del tipo de fármaco, siendo la Amiodarona el más usado. En muchos pacientes se mantuvo una actitud expectante (sin antiarrítmicos) sobre todo en los que se trataba de un único episodio y bien tolerado.**

Además de la indicación del tratamiento anticoagulante y su inicio precoz, hay que destacar la importancia de la dosificación apropiada del anticoagulante, sobre todo si se trata de los ACOD, ya que aquella dosificación inapropiada del tratamiento anticoagulante puede presentar complicaciones significativas como sangrado mayor, embolismo sistémico, hospitalización e incluso muerte como se observa en el estudio de Steinberg et al<sup>218</sup> y la adherencia y persistencia del mismo a largo plazo para mantener la prevención de los eventos tromboembólicos, siendo la responsabilidad

última del propio paciente informado y autónomo<sup>219</sup>. La adherencia al tratamiento cobra mayor importancia con los ACOD, teniendo que ser más estricta debido a su vida media corta (a diferencia de los AVK), con lo que el olvido de una o varias tomas, puede dar lugar a niveles infraterapéuticos del fármaco. Por ello, la información y educación de los pacientes (y en muchos casos de sus cónyuges y familiares) son elementos indispensables para promover el autocuidado y la capacidad de los pacientes para participar en el proceso de toma de decisiones<sup>190</sup>, conocer mejor la enfermedad y las opciones de tratamiento<sup>154</sup>. Desde la aparición de los ACOD se comienza a plantear la cuestión de que al no precisar de controles periódicos como los AVK, podría conllevar a una menor adherencia/persistencia al tratamiento. Para ello se han planteado algunas recomendaciones como visitas sistemáticas o educación por parte del personal sanitario<sup>220</sup>. Registros posteriores en vida real con los diferentes ACOD demuestran una alta persistencia al mismo, por lo que no se traduciría en un impedimento a la hora de la prescripción de estos fármacos con respecto a AVK<sup>221</sup>. **Estudiando la persistencia del tratamiento en nuestros pacientes anticoagulados tras ser atendidos en la consulta de FA durante el seguimiento hemos objetivado que el se mantiene en un alto porcentaje de pacientes (hasta 92,4%), con un alto porcentaje de ACOD, siendo en la gran mayoría el mismo tipo de fármaco pautado (83,9%).**

No es menos importante, en lo que respecta a la persistencia del tratamiento, estudiar la causa de discontinuación del mismo donde puede existir un posible margen de mejora. En estos pacientes observamos que **la causa más frecuente de la suspensión del ACOD es la intolerancia o alergia al mismo, seguido por la preferencia del paciente (en gran medida por problemas de financiación), siendo el rechazo a realizarse controles de INR el miedo al sangrado, las causas mas frecuentes de suspensión de los AVK**

Dentro del estudio del paciente con FA, además de la importancia del tratamiento y su persistencia, la ecocardiografía transtorácica (ETT) es un pilar fundamental en la valoración y manejo del mismo, recomendada por las GPC como indicación de Clase I con nivel de Evidencia C<sup>40,222</sup>, ya que sirve tanto para evaluar función (sistólica y diastólica), tamaño del VI, de las aurículas, detectar anomalías estructurales,<sup>223-225</sup> y descartar y cuantificar valvulopatías<sup>226</sup>. El propio diagnóstico

precoz de una cardiopatía estructural es importante en sí mismo para la realización del estudio y tratamiento específico sin demora (coronariografía en pacientes con disfunción sistólica de probable origen isquémico, inicio de tratamiento en pacientes con disfunción ventricular, entre otros). En la bibliografía existen datos que apoyan la realización de la ETT en estos pacientes como indicador de calidad. Barón-Esquivias et al<sup>182</sup> en un estudio observacional prospectivo de pacientes atendidos en la consulta de cardiología por FA o proceso clínico derivado de dicha arritmia, en un 66,8% de los pacientes se disponía de información ecocardiográfica en el momento de la consulta cardiológica. **En nuestro centro observamos un aumento considerable en la realización de ecocardiograma transtorácico en la propia consulta, pasando de un 32,2% en la consulta general a un 67,0% en la consulta de FA ( $p<0,001$ ), y disponer de estudio completo hasta en un 89,1%, solicitándose el estudio en la mayoría de los pacientes restantes de la consulta de FA.**

Hemos detectado en el grupo atendido en consulta de FA valvulopatía izquierda significativa en un 5,9% de los pacientes siendo más frecuente la insuficiencia mitral severa. En los pacientes de la consulta de FA se observa cardiopatía estructural hallada en el ETT en el 28,7%, siendo la cardiopatía hipertensiva la más frecuente y observando que la presencia de cardiopatía estructural se asocia de forma independiente a la prescripción de ACO en el análisis de regresión logística.

Por tanto, la creación de la consulta de FA, ha supuesto una gran reducción en los tiempos de espera, que comporta menor tiempo en riesgo de presentar eventos tromboembólicos sobre todo en aquellos con indicación de ACO, una estudio más completo del paciente que padece FA que incluye factores de riesgo tanto embólicos como de sangrado y valoración integral del paciente (datos clínicos y estudio ecocardiográfico), favoreciendo el proceso de acto único. Esta consulta entraña mayores tasas de anticoagulación sobre todo en aquellos con alto riesgo tromboembólico, con mayor prescripción de los ACOD con respecto a la consulta general y estudia aquellos factores de riesgo que más compromete la morbilidad del paciente, es decir, se consigue optimizar la ACO.

Una vez conocidos los resultados obtenidos con este estudio y la mejoría de atención al paciente tras la creación de la consulta de FA, el no mantener este tipo de prestación sanitaria sería irresponsable e imprudente, debido al daño que produciría no seguir realizando este tipo de atención a este grupo de pacientes.

La persistencia de esta estructura en el futuro conllevaría a conseguir un mejor manejo del paciente con FA con el objetivo de disminuir eventos tromboembólico, hemorrágicos y en conclusión la morbimortalidad.

Tras estos resultados estudiaremos en el futuro posibles vías de mejora. Próximamente se podría mejorar e incrementar la consulta de FA mediante la apertura de esta consulta a atención primaria, de tal forma que los pacientes diagnosticados de FA en la consulta de su médico general puedan ser derivados directamente a la consulta de FA lo que podría ampliar los beneficios de la misma a este grupo de pacientes, y no como se realiza actualmente a la consulta general. Se podrían crear y consensuar protocolos de actuación con distintas especialidades como urgencias, hematología, nefrología, entre otras, tanto para el control de ritmo y frecuencia como para mejorar la ACO. Mejorar los circuitos tanto de derivación a la consulta de FA como para asegurar la adherencia y persistencia del paciente al tratamiento anticoagulante y seguimiento más estrecho se podría realizar y más en aquellos pacientes que presenten probabilidad de mal cumplimiento terapéutico, como ya ocurre en pacientes con IC con la creación de unidades de la misma, y en el caso de FA en pacientes anticoagulados con AVK. En aquellos con AVK, está bien definido la estructura asistencial para mediciones de INR, de seguimiento más exhaustivo en los que se encuentran mal controlados o de alto riesgo, consulta de enfermería..., pero esto no ocurre igual con los pacientes anticoagulados con ACOD, con lo que la creación futura de una Unidad de FA, podría mejorar el seguimiento, adherencia y persistencia al tratamiento tras la valoración en nuestros pacientes en la consulta.

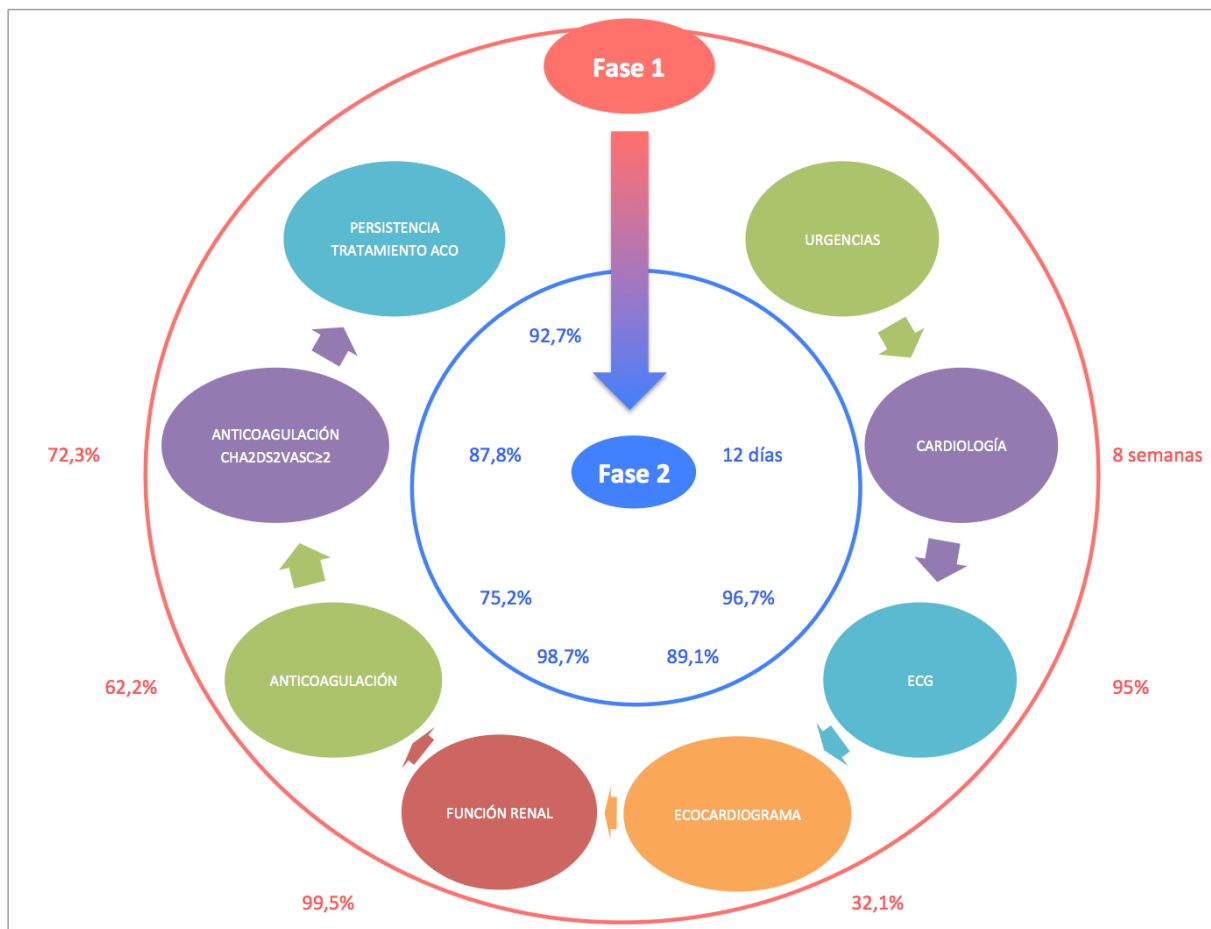
Dentro de las futuras líneas de investigación sobre este trabajo, además de las comentadas previamente y valorar si la dosificación del tratamiento anticoagulante ha sido la adecuada según las recomendaciones y su posible efecto en cuanto a eventos a largo plazo, hemos realizado un subanálisis sobre cómo afecta el empleo de las

distintas ecuaciones de FG a la posología recomendada en ficha técnica para los 4 ACOD comercializados. Para ello incluimos exclusivamente aquellos pacientes con FA no valvular (ya que son los que presentan indicación a ACO con los ACOD), excluyendo a aquellos en los que no se disponían de niveles de creatinina sérica en los últimos 12 meses ni se tuviera registro del peso corporal. Encontramos que existe discrepancia en la posología recomendada según la ecuación empleada para estimar el FG, a sobreestimar el FG las ecuaciones de CKD-EPI y MDRD respecto a la ecuación de Cockcroft Gault (empleada en los ensayos clínicos principales de los 4 ACOD, sobre todo en aquellos con insuficiencia renal y ancianos por tanto, recomendando una sobredosificación de los ACOD.

Por tanto, la atención integral y precoz de los pacientes con FA de nuevo diagnóstico o sin ACO previa, ayuda a superar las carencias actuales del tratamiento de la FA, entre las que se incluye la valoración y estudio cardiológico tardío, la infrautilización de la anticoagulación y el acceso al tratamiento para el control del ritmo con la finalidad de una mejora de la atención al paciente con FA y reducción de eventos tromboembólicos.

En la figura 22 se resumen algunos de los logros adquiridos tras la puesta en marcha de la consulta monográfica de FA en comparación con la consulta estándar de Cardiología.





**Figura 22.** Logros adquiridos tras la puesta en marcha de la consulta monográfica de FA en comparación con la consulta estándar de Cardiología.

Dentro de las **limitaciones** de nuestro estudio, tenemos que destacar varios aspectos: las definiciones de los tipos de FA se han realizado según las GPC de FA de 2010 que cambian en parte con las recientemente publicadas en 2016 en lo que respecta a la definición de FA paroxística y persistente, ya que durante el estudio se encontraban vigentes las GPC de 2010. Los dos grupos de pacientes no se han estudiado en el mismo periodo de tiempo sino que hemos comparado la actuación en consulta general de Cardiología y posteriormente la realizada en la consulta de FA. Hemos evaluado la persistencia al tratamiento en lugar de la adherencia debido al número de pacientes y al diseño del estudio, siendo ambas importantes en el

seguimiento a largo plazo. En el grupo de la consulta de FA, se han incluido aquellos pacientes que se han derivado desde Urgencias a la consulta, por lo que pueden existir pacientes con FA de novo o con criterios de derivación a la consulta de FA que no han sido derivados desde Urgencias, lo que podría existir un sesgo de selección.

## 5. CONCLUSIONES

Tras la creación de la consulta monográfica de FA:

1. Reducimos el **tiempo de espera** hasta la valoración por cardiología.
2. Aumentamos la **tasa de ACO** con respecto a la consulta de cardiología general en el total de pacientes y en aquellos de alto riesgo tromboembólico.
3. Se incrementa la realización de **estudio ecocardiográfico** en la misma consulta por lo que fomentamos el proceso de acto único.
4. Durante el seguimiento existe una **alta persistencia** en el tratamiento anticoagulante.
5. Los **eventos tromboembólicos** disminuyen en el seguimiento con respecto a grupo de población de similares características.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* octubre de 2010;31(19):2369-429.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 9 de mayo de 2001;285(18):2370-5.
3. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* abril de 2006;27(8):949-53.
4. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation.* 12 de agosto de 2003;108(6):711-6.
5. García Acuña JM, Alegría Ezquerro E, González Maqueda I, Listerri JL, González-Juanatey JR. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(9):943-52.
6. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 1 de abril de 2014;67(04):259-69.
7. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of atrial fibrillation in Spain in the past 20 years. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* julio de 2013;66(7):561-5.

8. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 27 de marzo de 1997;336(13):905-11.
9. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. marzo de 2006;27(6):708-12.
10. Krahm AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. mayo de 1995;98(5):476-84.
11. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 27 de mayo de 2003;107(20):2589-94.
12. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 1 de julio de 2011;108(1):47-51.
13. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 16 de marzo de 1994;271(11):840-4.
14. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 17 de junio de 2003;107(23):2920-5.
15. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJV, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol*. 16 de mayo de 2006;47(10):1997-2004.

16. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol.* 1 de enero de 1996;77(1):96-8.
17. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol.* 1 de abril de 1988;61(10):714-7.
18. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J.* diciembre de 2000;140(6):878-85.
19. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol.* mayo de 1990;15(6):1279-85.
20. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 20 de noviembre de 2001;104(21):2517-24.
21. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 de octubre de 2014;35(39):2733-79.
22. Loomba RS, Chandrasekar S, Sanan P, Shah PH, Arora RR. Association of atrial tachyarrhythmias with atrial septal defect, Ebstein's anomaly and Fontan patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* julio de 2011;9(7):887-93.
23. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 18 de diciembre de 2001;135(12):1061-73.

24. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 19 de mayo de 2016;374(20):1911-21.
25. Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J, Urena M, DeLarochellière R, Doyle D, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 10 de enero de 2012;59(2):178-88.
26. Amar D, Zhang H, Shi W, Downey RJ, Bains MS, Park BJ, et al. Brain natriuretic peptide and risk of atrial fibrillation after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. noviembre de 2012;144(5):1249-53.
27. Hamer ME, Wilkinson WE, Clair WK, Page RL, McCarthy EA, Pritchett EL. Incidence of symptomatic atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. abril de 1995;25(5):984-8.
28. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 15 de octubre de 2003;42(8):1493-531.
29. Haissaguerre M, Fischer B, Labbé T, Lemétayer P, Montserrat P, d'Ivernois C, et al. Frequency of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation of overt accessory pathways. *Am J Cardiol*. 15 de febrero de 1992;69(5):493-7.
30. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. octubre de 1996;7(10):999-1007.

31. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loefer LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 28 de junio de 2011;123(25):2946-53.
32. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, Goyal R, Brinkman K, Knight BP, et al. Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. *Ann Intern Med*. 15 de septiembre de 1997;127(6):417-22.
33. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the «Holiday Heart»: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. mayo de 1978;95(5):555-62.
34. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. enero de 2009;11(1):11-7.
35. Platonov PG. Interatrial conduction in the mechanisms of atrial fibrillation: from anatomy to cardiac signals and new treatment modalities. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. noviembre de 2007;9 Suppl 6:vi10-16.
36. Logan WF, Rowlands DJ, Howitt G, Holmes AM. Left atrial activity following cardioversion. *Lancet Lond Engl*. 4 de septiembre de 1965;2(7410):471-3.
37. Engelmann MDM, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. octubre de 2005;26(20):2083-92.
38. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet Lond Engl*. 10 de enero de 2009;373(9658):155-66.
39. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NAM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial



fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 11 de enero de 2011;57(2):223-42.

40. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 7 de octubre de 2016;37(38):2893-962.
41. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. octubre de 2015;17(10):1467-507.
42. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation*. 2 de diciembre de 2014;130(23):2071-104.
43. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. octubre de 2014;30(10):1114-30.
44. De Caterina R, Camm AJ. What is «valvular» atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 14 de diciembre de 2014;35(47):3328-35.
45. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 8 de septiembre de 1998;98(10):946-52.
46. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J*. octubre de 2007;28(19):2346-53.

47. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med*. 11 de septiembre de 2003;349(11):1015-6.
48. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 11 de julio de 2006;114(2):119-25.
49. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 17 de febrero de 2016;ehw007.
50. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MDe Selection Trial (MOST). *Circulation*. 1 de abril de 2003;107(12):1614-9.
51. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*. marzo de 2009;20(3):241-8.
52. Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2016 [citado 17 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938248?term=NCT01938248&rank=1>
53. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial High Rate Episodes - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2016 [citado 18 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02618577>

54. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 26 de junio de 2014;370(26):2478-86.
55. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 26 de junio de 2014;370(26):2467-77.
56. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):47-53.
57. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 19 de abril de 2011;123(15):1587-93.
58. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, et al. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 15 de noviembre de 2003;92(10):1150-4.
59. Moro Serrano C, Hernández-Madrid A. Fibrilación auricular: ¿estamos ante una epidemia? *Rev Esp Cardiol*. 1 de enero de 2009;62(01):10-4.
60. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. octubre de 2000;36(4):1303-9.
61. Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Márquez García A, Fajardo Pineda A, Lozano Cabezas C, Guzmán Herrera M, Ramírez Moreno A, et al. Patrones clínicos de presentación de la fibrilación auricular en los pacientes hospitalizados. *Rev Esp Cardiol*. 1 de diciembre de 2003;56(12):1187-94.

62. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 27 de marzo de 2003;348(13):1215-22.
63. Vázquez M, Santos E, Rodríguez I, Pato A, Vilar M, Arias JC, et al. Valoración mediante resonancia magnética cerebral de embolias clínicamente silentes en pacientes con fibrilación auricular sometidos a cardioversión eléctrica. *Rev Esp Cardiol*. 1 de febrero de 2012;65(02):139-42.
64. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 11 de septiembre de 2003;349(11):1019-26.
65. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 13 de junio de 2001;285(22):2864-70.
66. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. marzo de 2006;151(3):713-9.
67. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 31 de enero de 2011;342:d124.
68. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. junio de 2012;33(12):1500-10.
69. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GYH. Reliable identification of «truly low» thromboembolic risk in patients initially

diagnosed with «lone» atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* abril de 2012;5(2):319-26.

70. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* noviembre de 2012;33(21):2719-47.
71. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* febrero de 2010;137(2):263-72.
72. Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a «real-world» elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* enero de 2011;22(1):25-30.
73. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* junio de 2012;107(6):1172-9.
74. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 21 de junio de 2013;2(3):e000250.
75. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial

Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 15 de enero de 2013;127(2):224-32.

76. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 21 de mayo de 2016;37(20):1582-90.
77. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. noviembre de 2010;138(5):1093-100.
78. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 19 de julio de 2011;58(4):395-401.
79. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 1 de mayo de 2011;13(5):723-46.
80. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 29 de mayo de 2007;115(21):2689-96.
81. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 5 de diciembre de 2002;347(23):1825-33.
82. Workman AJ, Smith GL, Rankin AC. Mechanisms of termination and prevention of atrial fibrillation by drug therapy. *Pharmacol Ther*. agosto de 2011;131(2):221-41.

83. Ionescu-Iltu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 9 de julio de 2012;172(13):997-1004.
84. Tsadok MA, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, et al. Rhythm versus rate control therapy and subsequent stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 4 de diciembre de 2012;126(23):2680-7.
85. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 de junio de 2007;146(12):857-67.
86. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet Lond Engl*. 19 de marzo de 1994;343(8899):687-91.
87. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 20 de noviembre de 2002;288(19):2441-8.
88. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1 de junio de 1994;120(11):897-902.
89. Själander S, Själander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. mayo de 2014;16(5):631-8.
90. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 10 de junio de 2006;367(9526):1903-12.

91. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 14 de mayo de 2009;360(20):2066-78.
92. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 7 de septiembre de 1996;348(9028):633-8.
93. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J*. noviembre de 2006;152(5):967-73.
94. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. noviembre de 2008;1(2):84-91.
95. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. julio de 2010;123(7):638-645.e4.
96. Escolar G, García J, López MF, Roldán V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia) [Internet]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/GUIA-NAO-MODIFICADA-diciembre-2012-R.pdf>
97. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2013;13(C):33-41.



98. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(1):1-22.
99. Marco P, Tarín F, Lucas J. Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismos de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Med Clínica*. 2008;66-9.
100. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 de septiembre de 2009;361(12):1139-51.
101. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 26 de septiembre de 2013;369(13):1206-14.
102. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 6 de agosto de 2015;373(6):511-20.
103. Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (REDUAL-PCI) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2016 [citado 17 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164864?term=redual+pci&rank=1>
104. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 13 de enero de 2015;131(2):157-64.
105. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 8 de septiembre de 2011;365(10):883-91.

106. Piccini JP, Stevens S, Lokhnygina Y, Patel M, Singer D, Halperin J, et al. Abstract 19281: Outcomes Following Cardioversion and Atrial Fibrillation Ablation in Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *Circulation*. 20 de noviembre de 2012;126(Suppl 21):A19281-A19281.
107. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma C-S, Le Heuzey J-Y, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 14 de diciembre de 2014;35(47):3346-55.
108. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 17 de diciembre de 2015;373(25):2413-24.
109. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 22 de septiembre de 2016;375(12):1131-41.
110. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 14 de noviembre de 2016;0(0):epub ahead of print.
111. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 7 de abril de 2016;37(14):1145-53.
112. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 3 de marzo de 2011;364(9):806-17.
113. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 15 de septiembre de 2011;365(11):981-92.

114. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. noviembre de 2012;33(22):2821-30.
115. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 25 de agosto de 2011;365(8):699-708.
116. A Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation, Not Caused by a Heart Valve Problem, Who Are at Risk for Thrombosis (Blood Clots) Due to Having Had a Recent Coronary Event, Such as a Heart Attack or a Procedure to Open the Vessels of the Heart - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2016 [citado 17 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415400>
117. Amin A. Real-world comparison of major bleeding risk among untreated non-valvular atrial fibrillation patients and those initiating apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *JACC*. 2016;67(13):668.
118. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
119. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Lond Engl*. 22 de octubre de 2016;388(10055):1995-2003.
120. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 23 de agosto de 2016;134(8):589-98.

121. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 14 de diciembre de 2014;35(47):3377-85.
122. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 25 de agosto de 2015;132(8):624-32.
123. Renda G, De Caterina R, Carnicelli A, Nordio F, Mercuri M, Ruff C, et al. Outcomes in 2824 patients with valvular heart disease treated with Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *JACC*. 2016;67(13):2194.
124. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost JTH*. noviembre de 2015;13(11):2012-20.
125. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. junio de 2008;133(6 Suppl):141S-159S.
126. Eitzman DT, Chi L, Saggin L, Schwartz RS, Lucchesi BR, Fay WP. Heparin neutralization by platelet-rich thrombi. Role of platelet factor 4. *Circulation*. abril de 1994;89(4):1523-9.
127. Bassand J-P. Review of atrial fibrillation outcome trials of oral anticoagulant and antiplatelet agents. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. marzo de 2012;14(3):312-24.

128. Martín A, Fernández I, Coll-Vinent B, Tercedor L, Del Arco C, Arribas F, et al. Manejo de los pacientes con fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2012). Documento de consenso del Grupo de Arritmias Cardiacas de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Científica Soc Esp Med Urgenc Emerg. 2012;24:300-24.
129. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. Can J Cardiol. abril de 2012;28(2):125-36.
130. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. Circulation. 4 de marzo de 2014;129(9):961-70.
131. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. Circulation. 5 de julio de 2016;134(1):37-47.
132. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 1 de julio de 2016;1(4):451-60.
133. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. Circulation. 5 de julio de 2016;134(1):24-36.

134. Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2015 [citado 17 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02157272?term=02157272&rank=1>
135. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 1 de octubre de 2012;65(10):901-10.
136. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 2013.
137. National Clinical Guideline Centre (UK). Atrial Fibrillation: The Management of Atrial Fibrillation [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [citado 17 de diciembre de 2016]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248059/>
138. de Andrés-Nogales F, Vivancos J, Barriga FJ, Díaz F, Izquierdo L, Ortega-Casarrubios MA, et al. Utilización de recursos sanitarios y costes asociados al manejo de los pacientes con infarto cerebral cardioembólico agudo en la Comunidad de Madrid: Estudio CODICE. *Neurología*. 2015;30:536-44.
139. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. enero de 2014;16(1):6-14.

140. Lobos-Bejarano JM, Castillo-Rodríguez D, Carlos J, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clínica*. :279-86.
141. De Caterina R, Hylek EM. Stroke prevention in atrial fibrillation: current status and near-future directions. *Am J Med*. septiembre de 2011;124(9):793-9.
142. Prieto-Díaz MA. Evidencias sobre el coste económico de los nuevos anticoagulantes. *SEMERGEN - Med Fam*. :30-5.
143. Limone BL, Baker WL, Kluger J, Coleman CI. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. *PloS One*. 2013;8(4):e62183.
144. Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. abril de 2012;98(7):573-8.
145. Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 15 de septiembre de 2012;110(6):845-51.
146. Lee S, Mullin R, Blazawski J, Coleman CI. Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *PloS One*. 2012;7(10):e47473.
147. Nguyen E, Egri F, Mearns ES, White CM, Coleman CI. Cost-Effectiveness of High-Dose Edoxaban Compared with Adjusted-Dose Warfarin for Stroke Prevention in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients. *Pharmacotherapy*. mayo de 2016;36(5):488-95.

148. Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, Liberato NL. Edoxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. *J Thromb Thrombolysis*. febrero de 2015;39(2):149-54.
149. Hendriks JML, Crijns HJGM, Tieleman RG, Vrijhoef HJM. The atrial fibrillation knowledge scale: development, validation and results. *Int J Cardiol*. 30 de septiembre de 2013;168(2):1422-8.
150. McCabe PJ. What patients want and need to know about atrial fibrillation. *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:413-9.
151. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. abril de 2015;17(4):514-23.
152. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 23 de febrero de 2016;5(2).
153. Hendriks JML, de Wit R, Crijns HJGM, Vrijhoef HJM, Prins MH, Pisters R, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. noviembre de 2012;33(21):2692-9.
154. Lane DA, Aguinaga L, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Dan G-A, Hills MT, et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card*



Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. diciembre de 2015;17(12):1747-69.

155. Lane DA, Barker RV, Lip GYH. Best practice for atrial fibrillation patient education. *Curr Pharm Des.* 2015;21(5):533-43.
156. Poon MTC, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* junio de 2014;85(6):660-7.
157. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology.* 23 de julio de 2002;59(2):193-7.
158. Lee S-H, Ryu W-S, Roh J-K. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 13 de enero de 2009;72(2):171-6.
159. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 11 de noviembre de 2008;118(20):2029-37.
160. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1 de marzo de 1993;69(3):236-9.
161. Roldán I, Marín F. En el camino de un mejor uso de los anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular. Propuesta de modificación del posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:551-3.
162. Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost.* diciembre de 2010;104(6):1099-105.

163. Gallego P, Roldan V, Marín F, Romera M, Valdés M, Vicente V, et al. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* diciembre de 2013;110(6):1189-98.
164. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT2R2 Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective «Real-world» Inception Cohort Study. *Am J Med.* noviembre de 2015;128(11):1237-43.
165. Andreu-Cayuelas JM, Puche CM, Caro-Martínez C, Flores-Blanco PJ, Valdés M, Manzano-Fernández S. La puntuación SAME-TT2R2 no predice el tiempo en rango terapéutico tras un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda en pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 1 de abril de 2016;69(04):453-4.
166. Santas E, Méndez J, Martínez-Brotons Á, Núñez J, Chorro FJ, Ruiz-Granell R. Experiencia en la práctica clínica diaria con la cardioversión ambulatoria de fibrilación auricular en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:960-1.
167. Abdel-Kader L, Vega MD, Márquez S, Navarro JA, Rodríguez R, Romero A, et al. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular [Internet]. Sevilla; 2012. Disponible en: [www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)
168. Nasser M, Fedowowicz Z. Grading the quality of evidence and strength of recommendations: the GRADE approach to improving dental Clinical Guidelines. *J Appl Oral Sci.* 2011;19(1):0.
169. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J.* enero de 2012;163(1):13-19.e1.

170. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PloS One*. 2013;8(5):e63479.
171. Lip GYH, Rushton-Smith SK, Goldhaber SZ, Fitzmaurice DA, Mantovani LG, Goto S, et al. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. marzo de 2015;8(2 Suppl 1):S12-20.
172. Huisman MV, Lip GYH, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. marzo de 2014;167(3):329-34.
173. Lip GYH, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*. 14 de diciembre de 2014;35(47):3365-76.
174. Anguita M, Bertomeu V, Cequier Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761-8.
175. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol*. 1 de septiembre de 2015;68(09):769-76.

176. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier Á, Muñiz J, Castillo-Castillo J, et al. Quality of Anticoagulation With Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol.* junio de 2015;38(6):357-64.
177. Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Muñoz Bellido J, Lozano Cabezas C, Ramírez Moreno A, Guzmán Herrera M, Tarabini Castellani A, et al. Análisis de la frecuencia de las arritmias cardíacas y de los trastornos de conducción desde una perspectiva asistencial. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:657-65.
178. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácil L, Bertomeu-González V, Cosín J, et al. Factores asociados a la falta de control de la hipertensión arterial en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 1 de julio de 2011;64(07):587-93.
179. Barón-Esquivias G, Gómez F, Amo C, Sainz I, Guisado A, Adriaenssens J, et al. Características clínicas y manejo de la fibrilación auricular en las consultas de cardiología y su adecuación a las guías europeas de 2010. *CardiCore.* 2012;30-6.
180. Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial. Indicadores de calidad y seguridad para la atención a pacientes con tratamiento anticoagulante oral. 2012.
181. Dotor Gracia M. La calidad de la atención sanitaria: recomendaciones para el manejo seguro del paciente con nuevos anticoagulantes orales (NACO). Oviedo: Sociedad Española de Calidad Asistencial; 2013.
182. Barón-Esquivias G, Gómez S, Brufau H, García L, Amo C, Gutiérrez JM, et al. Indicadores asistenciales en pacientes con fibrilación auricular: evaluación del manejo de los problemas clínicos y de las diferencias por sexo. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:384-91.
183. Page K, Marwick TH, Lee R, Grenfell R, Abhayaratna WP, Aggarwal A, et al. A systematic approach to chronic heart failure care: a consensus statement. *Med J Aust.* 4 de agosto de 2014;201(3):146-50.

184. Stock S, Pitcavage JM, Simic D, Altin S, Graf C, Feng W, et al. Chronic care model strategies in the United States and Germany deliver patient-centered, high-quality diabetes care. *Health Aff Proj Hope*. septiembre de 2014;33(9):1540-8.
185. Lundström H, Siersma V, Nielsen ABS, Brodersen J, Reventlow S, Andersen PK, et al. The effectiveness of structured personal care of type 2 diabetes on recurrent outcomes: a 19 year follow-up of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP). *Diabetologia*. junio de 2014;57(6):1119-23.
186. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T, Crijns H, Vrijhoef H. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. agosto de 2013;15(8):1128-35.
187. Tran HN, Tafreshi J, Hernandez EA, Pai SM, Torres VI, Pai RG. A multidisciplinary atrial fibrillation clinic. *Curr Cardiol Rev*. 1 de febrero de 2013;9(1):55-62.
188. Conti A, Canuti E, Mariannini Y, Viviani G, Poggioni C, Boni V, et al. Clinical management of atrial fibrillation: early interventions, observation, and structured follow-up reduce hospitalizations. *Am J Emerg Med*. noviembre de 2012;30(9):1962-9.
189. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, et al. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 25 de enero de 2016;5(1).
190. Nuño R, Coleman K, Bengoa R, Sauto R. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICCF Framework. *Health Policy Amst Neth*. abril de 2012;105(1):55-64.
191. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical

investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost JTH*. abril de 2005;3(4):692-4.

192. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. agosto de 1991;22(8):983-8.
193. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 15 de marzo de 2014;383(9921):955-62.
194. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. abril de 2009;11(4):423-34.
195. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost*. junio de 2011;105(6):1010-23.
196. Lip GYH, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, et al. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc*. 27 de agosto de 2014;3(4).
197. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 16 de octubre de 2007;147(8):590-2.
198. Granger CB, Armaganijan LV. Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism. *Circulation*. 3 de enero de 2012;125(1):159-164; discussion 164.

199. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: a nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol.* 15 de noviembre de 2014;177(1):91-9.
200. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 25 de febrero de 2014;129(8):837-47.
201. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 19 de enero de 2016;532:h7013.
202. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* junio de 2016;13(6):321-32.
203. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, et al. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol.* 1 de noviembre de 2012;161(1):39-44.
204. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol.* 1 de febrero de 2014;113(3):485-90.
205. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 20 de septiembre de 2005;112(12):1687-91.

206. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 1 de septiembre de 2009;151(5):297-305.
207. Huang D, Anguo L, Yue W-S, Yin L, Tse H-F, Siu C-W. Refinement of ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc score of 1. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* noviembre de 2014;37(11):1442-7.
208. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanov F, et al. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* abril de 2016;149(4):960-8.
209. Marinigh R, Lane DA, Lip GYH. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 22 de marzo de 2011;57(12):1339-48.
210. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, Pavenski K, Harel S, Wald R, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* marzo de 2014;25(3):431-42.
211. Raccach BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke With Direct Oral Anticoagulants in Patients With Renal Failure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Chest.* junio de 2016;149(6):1516-24.
212. Airaksinen KEJ, Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol.* 24 de septiembre de 2013;62(13):1187-92.
213. Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Eur Eur*



Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. enero de 2015;17(1):18-23.

214. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a «real world» nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* octubre de 2011;106(4):739-49.
215. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J.* 1 de febrero de 2015;36(5):288-96.
216. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J.* 1 de febrero de 2015;36(5):281-287a.
217. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann J-F, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 de mayo de 2012;(5):CD005049.
218. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol.* 20 de diciembre de 2016;68(24):2597-604.
219. Peterson ED, Ho PM, Barton M, Beam C, Burgess LH, Casey DE, et al. ACC/AHA/AACVPR/AAFP/ANA concepts for clinician-patient shared accountability in performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation.* 25 de noviembre de 2014;130(22):1984-94.
220. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new

oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost.* noviembre de 2011;106(5):868-76.

221. Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GYH, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost JTH.* abril de 2015;13(4):495-504.
222. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* abril de 2016;17(4):355-83.
223. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* octubre de 2012;33(19):2451-96.
224. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 10 de junio de 2014;63(22):2438-88.
225. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* noviembre de 2005;26(22):2422-34.
226. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the

European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging.  
marzo de 2015;16(3):233-70.

## 7. ANEXOS

### ANEXO 1. FORMULARIO DE VISADO PARA LA PREESCRIPCIÓN DE LOS NACO.



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

#### INDICACION Y CRITERIO DE USO DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

<b>1.- DATOS DEL PACIENTE</b>	
Nombre y Apellidos:	
Nº Afiliación / NUHSA:	Edad:
<b>2.- INDICACIONES CLÍNICAS</b> (Marcar lo que proceda)	
<input type="checkbox"/> <b>Indicación A:</b> Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla, programadas en ambos casos.	
<input type="checkbox"/> <b>Indicación B:</b> Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo tales como: ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad $\geq 75$ años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática ( $\geq$ clase 2 escala NYHA).	
<b>3.- PARA INDICACIÓN B:</b> (Realice evaluación riesgo CHADS <sub>2</sub> y marque la situación clínica que proceda)	
<b>1º Evaluación del riesgo tromboembólico:</b> <input type="checkbox"/> Puntuación CHADS <sub>2</sub> $\geq 2$ . Insuficiencia cardíaca (1 punto); hipertensión arterial (1 punto); diabetes mellitus (1 punto); ictus o accidente isquémico transitorio previo (2 puntos); edad $\geq 75$ años (1 punto).	
<b>2º Presencia de al menos una de las siguientes situaciones:</b> <input type="checkbox"/> Alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos, reacciones adversas graves asociadas al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK), contraindicaciones específicas para el uso de AVK o presencia de una interacción farmacológica relevante, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR [que no haya sido descrita para los nuevos anticoagulantes orales (ACO)]. <input type="checkbox"/> Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) (excepto durante la fase aguda). <input type="checkbox"/> Ictus isquémico con criterios de alto riesgo de HIC, definido como HAS-BLED $\geq 3$ y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples. <input type="checkbox"/> Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control del INR <sup>1</sup> . <input type="checkbox"/> Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK y tienen mal control del INR <sup>1</sup> (no motivado por falta de adherencia al tratamiento). Valoración del mal control: _____ <input type="checkbox"/> Imposibilidad de acceso al control de INR convencional <sup>2</sup> : Motivo: _____	
<sup>1</sup> Se considerará que el control del INR es adecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico sea $\geq 66\%$ , calculado mediante el método de Rosendaal, o cuando el porcentaje de determinaciones dentro de rango terapéutico (2-3) sea $\geq 66\%$ , cuando no sea posible utilizar este método (considerando las determinaciones correspondientes a un período de un año). <sup>2</sup> Imposibilidad de un seguimiento convencional de INR en los centros sanitarios, o no disponer de enfermería de enlace o cuidados de hospitalización domiciliaria.	
<b>4.-AUSENCIA DE CONTRAINDICACIONES</b> Por la seguridad del paciente, revise que <b>NO</b> las presenta	
<b>Contraindicaciones generales al tratamiento con ACO</b> (ya sea con AVK o nuevos anticoagulantes) :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Paciente poco colaborador y que no esté bajo supervisión.</li> <li>Embarazo (si procede) y lactancia.</li> <li>Cirugía reciente o prevista en el sistema nervioso central.</li> <li>Enfermedades hepáticas o renales graves.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergia al principio activo o excipientes.</li> <li>Hemorragia aguda en las 2 últimas semanas.</li> <li>Hipertensión arterial grave y/o no controlada.</li> <li>Alteración de la hemostasia hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.</li> </ul>
<b>Contraindicaciones específicas de los nuevos ACO independientemente de la indicación:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lesiones o enfermedades con un riesgo significativo de hemorragia mayor (úlceras gastrointestinales activas o recientes, neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión espinal o cerebral reciente, cirugía espinal u ocular, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes).</li> <li>Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, excepto bajo circunstancias de cambio de terapia entre ellos.</li> <li>Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona (dabigatrán).</li> </ul>	

v.4 13\_01\_2014



- Clcr < 30 ml/min (dabigatrán)
- Prótesis valvulares cardíacas (dabigatrán)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia (dabigatrán)
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia (rivaroxabán y apixabán)
- Pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (rivaroxabán)

**5.- PRECAUCIONES** Por la seguridad del paciente, confirme que han sido consideradas

**Precauciones generales:**

- ☐ Evaluación de la función renal para indicación y/o ajuste de dosis y una vez al año o más si hay sospecha de deterioro renal:

Valor de aclaramiento de creatinina (ClCr) actual.....ml/min. Fecha de analítica: .....

**Rivaroxabán y Apixabán no están recomendados en caso de ClCr < 15 ml/min.**

**Dabigatrán está contraindicado con ClCr < 30 ml/min.**

- ☐ Capacidad para entender el riesgo/beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda.
- ☐ Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita intuir de forma razonable la adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento.

**Precauciones específicas:**

- No se recomienda el tratamiento sistémico concomitante de rivaroxabán o apixabán con antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa (incluyendo ritonavir y sus combinaciones).
- Debe evitarse la administración conjunta de rivaroxabán y dronedarona.
- Debe evitarse la administración conjunta de dabigatrán con inductores de la glicoproteína-P (rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína).
- Para apixabán debe realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.
- Apixabán y rivaroxabán contienen lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**4.- TRATAMIENTO INDICADO Y POSOLOGÍA**

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Dabigatrán 150 mg (2 cápsulas de 75 mg)/24 horas (Indicación A)  | <input type="checkbox"/> Rivaroxabán 10 mg/24 horas (Indicación A) | <input type="checkbox"/> Apixaban 2, 5 mg/12 horas (Indicación A y B) |
| <input type="checkbox"/> Dabigatrán 220 mg (2 cápsulas de 110 mg)/24 horas (Indicación A) | <input type="checkbox"/> Rivaroxabán 15 mg/24 horas (Indicación B) | <input type="checkbox"/> Apixaban 5 mg/12 horas (Indicación B)        |
| <input type="checkbox"/> Dabigatrán 110 mg/12 horas (Indicación B)                        | <input type="checkbox"/> Rivaroxabán 20 mg/24 horas (Indicación B) |   |
| <input type="checkbox"/> Dabigatrán 150 mg/12 horas (Indicación B)                        |  |   |

Duración del tratamiento.....

Ajuste la posología según recomendaciones de ficha técnica

**7.- FACULTATIVO PRESCRIPTOR**

Nombre y Apellidos:

Centro Sanitario, Firma y Sello:

Fecha del Informe:

Fuente: 1- Informe de Utilidad Terapéutica UT/V4/2312/2013.Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular. AEMPS.

2- Guía para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular.

AETSA. Octubre 2012.

3. Ficha técnica de los medicamentos Pradaxa ® y Xarelto®, Eliquis®. Consultado CIMA AEMPS Junio 2013



## ANEXO 2. FORMULARIO DE VISADO PARA LA PRESCRIPCIÓN DE LOS NACO (2016)



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

INDICACIÓN Y CRITERIOS DE USO  
DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS  
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

<b>1.- DATOS DEL PACIENTE</b>	
Nombre y Apellidos:	
Nº Afiliación / NUHSA:	Edad:

<p><b>2.- NECESIDAD DE TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL:</b> (Realice evaluación riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y marque la situación clínica que proceda)</p> <p><b>1º Evaluación del riesgo tromboembólico:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc <math>\geq 2</math>:</p> <p>- Factores de riesgo necesarios: de acuerdo con la indicación autorizada de los anticoagulantes orales directos es necesaria la presencia de al menos uno de estos factores de riesgo: Insuficiencia cardíaca NYHA <math>\geq 2</math> (1 punto); hipertensión arterial (1 punto); edad <math>\geq 75</math> años (2 puntos); diabetes mellitus (1 punto); ictus o accidente isquémico transitorio previo (2 puntos).</p> <p>- Otros factores de riesgo: enfermedad vascular: enfermedad arterial periférica, IM (1 punto); sexo femenino (1 punto); edad 65-74 años (1 punto). El sexo del paciente y la enfermedad vascular carecen de una evidencia de consistencia similar a la del resto de factores de riesgo. Por tanto, en pacientes con puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=2 por estos dos factores, debe valorarse con especial cuidado el balance beneficio/riesgo de la TAO.</p> <p><b>2º Presencia de al menos una de las siguientes situaciones:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos, reacciones adversas graves asociadas al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK), contraindicaciones específicas para el uso de AVK o presencia de una interacción farmacológica relevante, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR [que no haya sido descrita para los anticoagulantes orales directos (ACOD)].</p> <p><input type="checkbox"/> Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) (excepto durante la fase aguda).</p> <p><input type="checkbox"/> Ictus isquémico con criterios de alto riesgo de HIC, definido como HAS-BLED <math>\geq 3</math> y al menos uno de los siguientes criterios clínicos: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples.</p> <p><input type="checkbox"/> Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control del INR<sup>†</sup>.</p> <p><input type="checkbox"/> Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK y tienen mal control del INR<sup>†</sup> (no motivado por falta de adherencia al tratamiento). Valoración del mal control: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Imposibilidad de acceso al control de INR convencional<sup>‡</sup>: Motivo: _____</p> <p><small><sup>†</sup>Se considerará que el control del INR es adecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico sea <math>\geq 65\%</math>, calculado mediante el método de Rosendaal, o cuando el porcentaje de determinaciones dentro de rango terapéutico (2-3) sea <math>\geq 60\%</math>, cuando no sea posible utilizar este método (considerando las determinaciones correspondientes a un período de un año, o al menos 6 meses en casos de un claro mal control, y excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o períodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, etc.)</small></p> <p><small><sup>‡</sup>Imposibilidad de un seguimiento convencional de INR en los centros sanitarios, o no disponer de enfermería de enlace o cuidados de hospitalización domiciliaria.</small></p>
--

<b>3.-AUSENCIA DE CONTRAINDICACIONES</b> Por la seguridad del paciente, revise que <b>NO</b> las presenta	
<b>Contraindicaciones generales al tratamiento con ACO (ya sea con AVK o ACOD) :</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Paciente poco colaborador y que no esté bajo supervisión.</li> <li>Embarazo (si procede) y lactancia.</li> <li>Cirugía reciente o prevista en el sistema nervioso central.</li> <li>Enfermedades hepáticas o renales graves.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergia al principio activo o excipientes.</li> <li>Hemorragia aguda en las 2 últimas semanas.</li> <li>Hipertensión arterial grave y/o no controlada.</li> <li>Alteración de la hemostasia hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.</li> </ul>
<b>Contraindicaciones específicas de los ACOD:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lesiones o enfermedades con un riesgo significativo de hemorragia mayor (úlceras gastrointestinales activas o recientes, neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión espinal o cerebral reciente, cirugía espinal u ocular, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes).</li> <li>Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, excepto bajo circunstancias de cambio de terapia entre ellos.</li> </ul>	

v.7 11\_2016



- Tratamiento concomitante dabigatrán con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona.
- Clcr < 30 ml/min (dabigatrán)
- Prótesis valvulares cardíacas (dabigatrán)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia (dabigatrán)
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia (apixabán, edoxabán y rivaroxabán), incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (rivaroxabán)

#### 4.- PRECAUCIONES *Por la seguridad del paciente, confirme que han sido consideradas*

##### Precauciones generales:

- ☐ Ajuste de dosis según Clcr, peso y edad (reevaluar posibles cambios con una periodicidad mínima anual):

Criterio	Dabigatrán	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Clcr	15-29 ml/min 30-49 ml/min	Contraindicado 110 mg BID	Reducir a 2,5 mg BID si se cumplen 2 de los 3 criterios de ajuste: Clcr 15-29 ml/min, ≤60 kg, ≥ 80 años	30 mg OD 15 mg OD
Peso	≤ 60 kg	Sin especificación		
Edad	≥ 80 años	110 mg BID		Sin especificación

Dabigatrán: reducir a 110 mg BID en tratamiento conjunto con verapamilo.

Edoxabán:

- Reducir a 30 mg OD en tratamiento conjunto con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol.
- Tendencia a menor eficacia comparado con un AVK bien controlado en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥80 ml/min.

- ☐ Capacidad para entender el riesgo/beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda.
- ☐ Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita intuir de forma razonable la adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento.

##### Precauciones específicas:

- No se recomienda el tratamiento sistémico concomitante de rivaroxabán o apixabán con antimicóticos azólicos (ketoconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa (incluyendo ritonavir y sus combinaciones).
- Debe evitarse la administración conjunta de rivaroxabán y dronedarona.
- Debe evitarse la administración conjunta de dabigatrán con inductores de la glicoproteína-P (rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína).
- Para apixabán y edoxabán debe realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.
- Apixabán y rivaroxabán contienen lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### 5.- TRATAMIENTO INDICADO Y POSOLOGÍA

<input type="checkbox"/> Dabigatrán 110 mg/12 horas	<input type="checkbox"/> Rivaroxabán 15 mg/24 horas	<input type="checkbox"/> Apixabán 2, 5 mg/12 horas	<input type="checkbox"/> Edoxabán 30 mg/24 horas
<input type="checkbox"/> Dabigatrán 150 mg/12 horas	<input type="checkbox"/> Rivaroxabán 20 mg/24 horas	<input type="checkbox"/> Apixabán 5 mg/12 horas	<input type="checkbox"/> Edoxabán 60 mg/24 horas

Duración del tratamiento..... Ajuste la posología según recomendaciones de ficha técnica

#### 6.- FACULTATIVO PRESCRIPTOR

Nombre y Apellidos:

Centro Sanitario, Firma y Sello:

Fecha del Informe:

Fuente: 1- INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UT\_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. AEMPS. Noviembre 2016  
2- Guía para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA no valvular. AETSA. Octubre 2012.  
3. Ficha técnica de los medicamentos Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis® y Lixiana®. Consultado CIMA AEMPS. Agosto 2016.

## ANEXO 3. CUADERNO RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES DE LA FASE 1.

### 1. Características basales del paciente

- Sexo (hombre/mujer)
- Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA)
- Edad (años)
- HTA (diagnóstico HTA según guías de HTA de la ESC 2013) (Si/No)
- Diabetes mellitus (diagnóstico DM según guías de DM de la ESC 2013) (Si/No)
- Cardiopatía isquémica previa (síndrome coronario agudo previo, revascularización coronaria quirúrgica o percutánea previa) (Si/No)
- Antecedentes de ACV o embolismo sistémico (ACV, AIT o embolismo arterial sistémico previo) (Si/No)
- Enfermedad vascular previa (IAM o arteriopatía central o periférica) (Si/No)
- Insuficiencia Cardíaca (IC o FEVI<40%) (Si/No)
- Historia previa de sangrados (con descenso hemoglobina igual o mayor a 2gr/dl, necesidad de transfusión o predisposición; excluido ACV hemorrágico) (Si/No)
- HTA significativa (TAS>160mmHg) (Si/No)
- Hepatopatía significativa (o bilirrubina superior a 2 veces al valor basal superior o GOT/GPT/Fosfatasa alcalina superior a 3 veces el valor basal) (Si/No)
- INR lábil (INR inestable/elevado o poco tiempo en rango terapéutico como TRT<60%) (Si/No)
- Fármacos (consumo de AINEs, corticoides, AAS, entre otros) (Si/No)
- Alcoholismo (consumo alcohol >40gr/día hombres o >32gr/día mujeres) (Si/No)
- Insuficiencia renal (creatinina >2,27mg/dl, diálisis o trasplante renal) (Si/No)

### 2. Características durante el episodio de urgencias

- Tipo de arritmia (FA/Flutter auricular)
- Tratamiento anticoagulante/antiagregante pautado
  - Antiagregación simple



- Doble antiagregación Antivitamina K (AVK)  $\pm$  antiagregantes
- NACO  $\pm$  antiagregantes
- Heparina bajo peso molecular (HBPM)  $\pm$  antiagregantes
- Sin tratamiento
- Tratamiento antiarrítmico.
  - No
  - Grupo IC (flecainida, propafenona)
  - Dronedarona
  - Amiodarona
  - Sotalol
- Tratamiento control de frecuencia cardiaca
  - No
  - Betabloqueantes
  - Antagonistas del calcio
  - Digoxina
  - Ivabradina
  - Combinación de anteriores
- Realización de cardioversión
  - No
  - Cardioversión espontánea
  - Cardioversión farmacológica (cardioversión tras administración de Amiodarona endovenosa en perfusión continua o flecainida oral o endovenosa)
  - Cardioversión eléctrica
- Ecocardiograma transtorácico previo/durante el ingreso (Si/No)
- Ingreso > 48 horas (Si/No)
- Puntuación escala CHADS<sub>2</sub> (1-6)
- Puntuación escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (1-9)
- Puntuación escala HASBLED (1-9)
- Necesidad de anticoagulación distinta a la FA
  - No

- Prótesis mecánica
- Estenosis mitral con aurícula izquierda >50mm
- Trombo intracavitario
- TEP o TVP reciente
- Trombofilia
- Otros
- **Contraindicación absoluta de anticoagulación**
  - Ninguna
  - Diátesis hemorrágica
  - Procesos hemorrágicos activos
  - HTA severa no controlable
  - Retinopatía hemorrágica
  - Aneurisma intracerebral
  - Hemorragia intracraneal
  - Hepatopatía y nefropatía grave
  - Otros
- Valoración por Cardiología durante el ingreso hospitalario.

### **3. Primera visita consultas externas de Cardiología**

- Seguimiento en consultas externas de Cardiología (Si/No)
- Pérdida de seguimiento (Si/No)
- Tiempo desde el ingreso hasta valoración por Cardiología (semanas)
- Ecocardiograma transtorácico (Si/No)
- Cardiopatía estructural (igual o mayor a moderado) (Si/No)
- Valvulopatía significativa
  - Estenosis mitral moderada/severa
  - Estenosis aórtica severa
  - Insuficiencia mitral severa
  - Insuficiencia aórtica severa

- Insuficiencia mitral moderada y prolapso valvular mitral
- Insuficiencia mitral/aórtica con dilatación ventricular izquierdo ± síntomas
- Electrocardiograma realizado en la primera consulta Cardiología (Si/No)
- Ritmo en la primera consulta Cardiología
  - Ritmo sinusal
  - FA
  - Flutter auricular
  - Otros
- Realización de ecocardiograma durante la primera visita en consulta Cardiología (Si/No)
- Tipo de tratamiento anticoagulante/antiagregante pautado
  - Ninguno
  - Antiagregación simple
  - Doble antiagregación
  - AVK
  - Dabigatran
  - Rivaroxaban
  - Apixaban
  - AVK + antiagregantes
  - NACO + antiagregantes
  - HBPM ± antiagregantes
- Función renal en la primera consulta Cardiología (Si/No)
- Fecha función renal previa a la primera consulta Cardiología (Si/No)
- Necesidad de cardioversión eléctrica ambulatoria (Si/No)
- Anticoagulante pre-cardioversión eléctrica ambulatoria
  - AVK
  - Dabigatran
- Antiarrítmico pre-cardioversión eléctrica ambulatoria (Si/No)
- Tratamiento antiarrítmico pautado
  - Ninguno

- Grupo IC (flecainida, propafenona)
- Dronedarona
- Amiodarona
- Sotalol
- Necesidad de consulta adicional para el inicio de tratamiento anticoagulante (Si/No)
- Derivación tras la consulta
  - Seguimiento Cardiología
  - Seguimiento por Atención Primaria
- Tratamiento antiagregante/anticoagulante actual
  - Antiagregación simple
  - Doble antiagregación
  - Antivitamina K (AVK)  $\pm$  antiagregantes
  - NACO  $\pm$  antiagregantes
  - Heparina bajo peso molecular (HBPM)  $\pm$  antiagregantes
  - Sin tratamiento

## **ANEXO 4. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES DE LA FASE 2.**

### **1. Características basales del paciente**

o NHC:

o Sexo (Mujer/Hombre)

o Fecha de Nacimiento (DD/MM/AAAA)

o Edad (años)

o Peso (kg)

o Talla (cm)

o Perímetro de Cintura (cm)

o Frecuencia cardiaca (lpm)

o Presión arterial sistólica (mmHg)

o Presión arterial diastólica (mmHg)

o Hábito tabáquico (Sí/No/Exfumador > 3 meses)

o Dislipemia (definido por las guías de práctica clínica de la ESC del manejo de las dislipemias 2011)  
(Si/No)

o Enfermedad pulmonar (enfermedad pulmonar moderada-severa) (Si/No)

o Insuficiencia renal crónica (TFG<60ml/min/1.73m2 o diagnóstico previo) (Si/No)

o Tipo de arritmia diagnosticada (FA/Flutter auricular/ambos)

o Clasificación de arritmia en consulta de FA (según guías de práctica clínica de la ESC de manejo de la FA de 2010):

- FA paroxística
- FA persistente

- FA permanente

o Tipo de ritmo en consulta de FA:

- RS
- FA
- Flutter auricular
- Otros

o Uso previo de ACO (se excluye indicación en Urgencias) (Si/No)

o Escala CHA2DS2VASc (1-9)

o Escala CHADS2 (1-6)

o Escala HASBLED (1-9)

o CHA2DS2VASc: Mujer (Si/No)

o CHA2DS2VASc: Edad:

- <65 años
- 65-74 años
- >75 años

o CHA2DS2VASc: HTA (diagnóstico HTA según guías de HTA de la ESC 2013) (Si/No)

o CHA2DS2VASc: Diabetes mellitus (diagnóstico DM según guías de DM de la ESC 2013) (Si/No)

o CHA2DS2VASc: Insuficiencia Cardíaca (IC o FEVI<40%) (Si/No)

o CHA2DS2VASc: Antecedentes de AIT, Ictus o embolismo sistémico (Si/No)

o CHA2DS2VASc: Enfermedad vascular previa (IAM o arteriopatía central o periférica) (Si/No)

o HASBLED: Edad>65 años (Si/No)

o HASBLED: ACV previo (Si/No)

o HASBLED: Sangrado mayor (según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia) O enfermedad predisponente (Si/No)

o HASBLED: HTA no controlada (TAS>160mmHg) (Si/No)

o HASBLED: Hepatopatía significativa (o bilirrubina superior a 2 veces al valor basal superior o GOT/GPT/Fosfatasa alcalina superior a 3 veces el valor basal) (Si/No)

o HASBLED: Insuficiencia renal (creatinina >2,27mg/dl, diálisis o trasplante renal) (Si/No)

o HASBLED: INR lábil (INR inestable/elevado o poco tiempo en rango terapéutico como TRT<60%) (Si/No)

o HASBLED: Fármacos (consumo de AINEs, Corticoides, Antiagregantes) (Si/No)

o HASBLED: Alcoholismo (consumo alcohol >40gr/día hombres o >32gr/día mujeres) (Si/No)

o Cardiopatía isquémica previa (síndrome coronario agudo, revascularización coronaria quirúrgica o percutánea o arteriosclerosis coronaria documentada) (Si/No)

o Tipo de cardiopatía isquémica:

- Antecedente de SCACEST+/SCASEST
- Antecedente de SCASEST
- Cardiopatía isquémica crónica, sin SCA previo ni ICP
- Cardiopatía isquémica crónica con ICP, sin SCA previo

o ICP con stents (No, < 12 meses, >12 meses)

o Cirugía coronaria (No, < 12 meses, >12 meses)

o Enfermedad coronaria severa (No, enfermedad de TCI o DAp, enfermedad de 3 vasos incluido DAp)

o Cardiopatía estructural (se excluye c. isquémica con eco normal) (Si/No/desconocido)

o Tipo de cardiopatía estructural (salvo valvulopatías) (Si/No/Desconocido)

- Cardiopatía isquémica con IAM previo (Si/No)
- Miocardiopatía:
  - Dilatada
  - Hipertrófica
  - Restrictiva
  - Otras miocardiopatías
- Hipertensiva (Si/No)
- Miscelánea (pericardiopatías, tumores, cardiopatías congénitas, otros) (Si/No)

o Valvulopatía izquierda significativa (Si/No/desconocido), entre las siguientes:

- Estenosis mitral moderada/severa
- Estenosis aórtica severa
- Insuficiencia mitral severa
- Insuficiencia aórtica severa
- Insuficiencia mitral moderada y prolapso valvular mitral
- Insuficiencia mitral/aórtica con dilatación ventricular izquierdo  $\pm$  síntomas
- Ninguna

o Necesidad de antiagregación distinta a FA (Si/No)

o Necesidad de anticoagulación distinta a la FA

- No
- Prótesis mecánica.



- Estenosis mitral con aurícula izquierda > 50mm
- Trombo intracavitario
- TEP o TVP reciente
- Trombofilia
- Otros

o Contraindicación absoluta de anticoagulación

- Ninguna
- Diátesis hemorrágica
- Procesos hemorrágicos activos
- HTA severa no controlable
- Retinopatía hemorrágica
- Aneurisma intracerebral
- Hemorragia intracraneal
- Hepatopatía y nefropatía grave
- Otros

o Datos analíticos:

- Hemoglobina (g/dL)
- Número de plaquetas (/mm<sup>3</sup>)
- Glucosa (mg/dL)
- Creatinina (mg/dl)
- MDRD4 (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

- Filtrado glomerular según fórmula de CKD-EPI (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)
- Filtrado glomerular según fórmula de Cockcroft Gault corregido por SC (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)
- Acido Úrico (mg/dL)
- Colesterol total (mg/dL)
- LDL (mg/dL)
- HDL (mg/dL)
- Triglicéridos (mg/dL)
- HbA1c (mg/dL)
- Velocidad de sedimentación globular (mm/h)
- Proteína C Reactiva (mg/dL)
- Dímero D (mg/dL)
- Fibrinógeno (mg/dL)

o Datos electrocardiográficos:

- Duración intervalo QRS (mm)
- QRS > 120 ms (Si/No)
- Criterios de hipertrofia ventricular por Romhilt Estes (Si/No)

o Datos ecocardiográficos:

- Tamaño de aurícula izquierda en eje largo (mm)

- Si normal: 35mm
- Al ligeramente dilatada: 40mm
- Al moderadamente dilatada: 45mm
- Al severamente dilatada: 50mm
- FEVI (x100)
- Función sistólica de VI:
  - Normal: >52%
  - Función limítrofe: 50-52%
  - Disfunción leve: 41-49%
  - Disfunción moderada: 31-39%
  - Disfunción severa: ≤30%
- Hipertrofia ventricular izquierda (Si/No)
  - No: <12mm
  - Leve: 12-13mm
  - Moderada: 14-16mm
  - Severa: >16mm

## 2. Características durante el episodio de Urgencias (si procede):

o Fecha de alta de Urgencias (DD/MM/AAAA)

o Tratamiento anticoagulante/antiagregante pautado

- Antiagregación simple
- Doble antiagregación
- Antivitamina K (AVK)
- Antivitamina K (AVK) + antiagregantes
- Heparina bajo peso molecular
- Heparina bajo peso molecular + AVK
- Heparina bajo peso molecular + antiagregantes
- NACO
- NACO + antiagregantes
- Sin tratamiento

o Tratamiento antiarrítmico

- No
- Grupo IC (flecainida, propafenona)
- Dronedarona
- Amiodarona
- Sotalol

o Tratamiento control de frecuencia cardiaca

- No
- Betabloqueantes

- Verapamilo/Diltiazem
- Digoxina
- Combinación de anteriores

o Realización de cardioversión

- No
- Cardioversión espontánea
- Cardioversión farmacológica (cardioversión tras administración de Amiodarona endovenosa en perfusión continua o flecainida oral o endovenosa)
- Cardioversión eléctrica

o Ecocardiograma transtorácico previo/durante el ingreso (Si/No)

o Ingreso > 48 horas (Si/No)

o Valoración por Cardiología durante el ingreso hospitalario (Si/No)

### **3. Primera visita en consulta de Fibrilación Auricular:**

o Fecha de valoración en consulta de FA (DD/MM/AAAA)

o Tiempo desde el ingreso hasta valoración por Cardiología (días)

o Electrocardiograma realizado en Consulta de FA (Si/No)

o Ritmo en la consulta de FA:

- Ritmo sinusal
- FA

- Flutter auricular

- Otros

o Se dispone de función renal en consulta de FA (Si/No)

o Fecha última creatinina previa a consulta de FA (DD/MM/AAAA)

o Ecocardiograma transtorácico previo o en consulta (Si/No)

o Fecha de último ecocardiograma previo a consulta o realizado durante la misma (DD/MM/AAAA)

o Realización de ecocardiograma en consulta de FA (Si/No)

o Tipo de tratamiento anticoagulante/antiagregante pautado:

- Ninguno
- Antiagregación simple
- Doble antiagregación
- AVK
- Dabigatran
- Rivaroxaban
- Apixaban
- AVK+antiagregantes
- NACO+antiagregantes
- HBPM±antiagregantes

o En caso de NACO, qué dosis (Máxima, Mínima)

o Prescripción de triple terapia – ACO + doble antiagregación (Si/No)

o Empleo de AAS (Si/No)

o Dosis diaria de AAS (mg)

o Empleo de Clopidogrel (Si/No)

o Empleo de Ticagrelor (Si/No)

o Empleo de Prasugrel (Si/No)

o Empleo de otros fármacos:

- IECA (Si/No)
- ARA II (Si/No)
- Espironolactona o Eplerenona (Si/No)
- Ivabradina (Si/No)
- Estatinas (Si/No)
- Ranolazina (Si/No)
- Insulinoterapia (Si/No)
- Antidiabéticos orales (Si/No)
- Alopurinol (Si/No)
- Cilostazol (Si/No)

o Estrategia de control (ritmo/frecuencia cardiaca)

o Tratamiento control de frecuencia cardiaca

- Ninguno
- Betabloqueantes
- Verapamilo/Diltiazem
- Digoxina

- Combinación de anteriores
- o Se programa cardioversión eléctrica ambulatoria (Si/No)
- o Anticoagulante pre cardioversión eléctrica ambulatoria
  - AVK
  - Dabigatran
  - Apixaban
- o Antiarrítmico pre cardioversión eléctrica ambulatoria (Si/No)
- o Tratamiento antiarrítmico pautado:
  - Ninguno
  - Grupo IC (flecainida, propafenona)
  - Dronedarona
  - Amiodarona
  - Sotalol
- o Necesidad de consulta adicional para el inicio de tratamiento anticoagulante (Si/No)
- o Derivación tras la consulta:
  - Seguimiento Cardiología
  - Seguimiento por Atención Primaria
  - Urgencias/ingreso hospitalario
- o Tratamiento antiagregante/anticoagulante al año de seguimiento:
  - Antiagregación simple
  - Doble antiagregación
  - Antivitamina K (AVK) + antiagregantes



- NACO + antiagregantes
- Sin tratamiento
- AVK
- AVK + HBPM
- HBPM
- Dabigatran
- Rivaroxaban
- Apixaban
- Pérdida de seguimiento

#### **4. Persistencia al tratamiento anticoagulante:**

Fecha de primera consulta de FA:

Día del seguimiento:

##### **1. Tratamiento pautado en primera consulta:**

- Dabigatran 110mg cada 12 horas
- Dabigatran 150mg cada 12 horas
- Rivaroxaban 20mg al día
- Rivaroxaban 15mg al día
- Apixaban 5mg cada 12 horas
- Apixaban 2,5mg cada 12 horas
- AVK

2. ¿Mantiene el anticoagulante prescrito?

- a. Sí
- b. No

3. Si lo ha suspendido, ¿lo ha sustituido por otro anticoagulante?

- a. Sí
- b. No

4. Si lo ha sustituido por otro anticoagulante, ¿por cuál?

- a. Dabigatran 110mg cada 12 horas
- b. Dabigatran 150mg cada 12 horas
- c. Rivaroxaban 20mg al día
- d. Rivaroxaban 15mg al día
- e. Apixaban 5mg cada 12 horas
- f. Apixaban 2,5mg cada 12 horas
- g. AVK

5. ¿Cuál es el motivo de suspender/sustituir NACO? (Señalar con "X")

- a. Preferencia del paciente
- b. Prefiere dosis única diaria (Rivaroxaban)
- c. Prefiere AVK por tener antídoto o mayor experiencia de uso
- d. Problemas de financiación
- e. Rechaza anticoagulación oral por miedo a riesgo de sangrado
- f. Otros motivos (especificar)

-Intolerancia o alergia al NACO

-Nueva contraindicación al NACO prescrito (Ej. Insuficiencia renal severa, prescripción de dronedarona, de antifúngicos...)

-Nueva indicación absoluta de AVK o HBPM (Prótesis mecánica, TEP – salvo Rivaroxaban-, TVP -salvo Rivaroxaban-, etc)

- Reevaluación del riesgo tromboembólico (cambio a AAS o no tratamiento)
- Reevaluación del riesgo de sangrado (cambio a AAS o no tratamiento)
- Episodio de sangrado mayor ¿CUÁL?
- Episodio de sangrado menor ¿CUÁL?
- Fenómeno tromboembólico a pesar de tratamiento correcto
- Otros (especificar)
- NS/NC

6. ¿Cuál es el motivo de suspender/sustituir AVK? (Señalar con "X")

- a. Preferencia del paciente
  - Rechazo a hacerse controles de INR
  - Rechaza anticoagulación oral por miedo a riesgo de sangrado.
  - Otros motivos (especificar)
- b. Intolerancia o alergia a AVK
- c. Labilidad de INR
- d. Dificultad para realizar controles de INR
- e. Intolerancia o alergia a AVK
- f. Ictus/embolia a pesar de buen control de INR
- g. Ictus hemorrágico
- h. Ictus isquémico con alto riesgo de transformación hemorrágica
- i. Reevaluación del riesgo tromboembólico (cambio a AAS o no tratamiento)
- j. Reevaluación del riesgo de sangrado (cambio a AAS o no tratamiento)
- k. Episodio de sangrado mayor
- l. Episodio de sangrado menor
- m. Nueva contraindicación a AVK (Ej. Embarazo)
- n. Otros (especificar)
- ñ. NS/NC

7. ¿Quién tomó la decisión de suspender/sustituir el NACO o AVK? (Señalar con "X")

- a. Especialista en Cardiología/Medicina Interna/Neurólogo
- b. El médico de Atención Primaria
- c. El paciente
- d. Otros especialistas (Urgencias, cirujano...)

Eventos cardiovasculares durante el seguimiento:

- a. Muerte de causa cardiovascular (si/no) (Fecha)
- b. Infarto de miocardio no fatal (si/no) (Fecha)
- c. Ictus isquémico/hemorrágico o embolia sistémica no fatal (si/no) (Fecha)
- d. Episodio de sangrado mayor (si/no) (Fecha)
- e. Muerte (si/no) (Fecha)